

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. Lars Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

# **Epilepsiechirurgisches Outcome mit und ohne Medikamentenreduktion**

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg vorgelegt

Von

Alexander Jürgen Schneider

aus Schweinfurt

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg am: 06.05.2021  
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner  
Referentin: Frau PD Dr. K. Menzler  
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. U. Koehler

Für meinen Vater

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
<b>A. Einleitung</b>	<b>5</b>
1. Definition und Epidemiologie der Epilepsie.....	5
1.1. Klassifikation von Epilepsien .....	5
1.2. Klassifikation epileptischer Anfälle.....	6
2. Therapiemöglichkeiten.....	8
2.1. Pharmakotherapie .....	9
2.2. Operative Therapie.....	10
3. Klassifikation des epilepsiechirurgischen Outcomes.....	13
4. Prädiktoren des epilepsiechirurgischen Outcomes .....	14
5. Ziele der vorliegenden Studie .....	16
<b>B. Methoden</b>	<b>17</b>
1. Patienten.....	17
2. Datenerhebung .....	17
3. Statistische Auswertung.....	19
<b>C. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
1. Patientencharakteristika .....	23
2. Prädiktoren des epilepsiechirurgischen Outcomes .....	30
2.1. Prädiktoren für epilepsiechirurgisches Outcome nach Engel Ia .....	30
2.2. Prädiktoren für mindestens einjährige Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf .....	33
3. Prädiktoren für den Erfolg der postoperativen Medikamentenanpassung .....	37
3.1. Prädiktoren für eine erfolgreiche Medikamentenreduktion .....	37
3.2. Prädiktoren für das erfolgreiche Absetzen der Antikonvulsiva .....	39

4. Überblick über bisherige Ergebnisse .....	43
5. Prognosemodelle zur Vorhersage des epilepsiechirurgischen Outcomes mit und ohne Medikamentenreduktion.....	43
5.1. Prognose eines epilepsiechirurgischen Outcomes nach Engel Ia .....	43
5.2. Prognose einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf .....	46
5.3. Prognose einer erfolgreichen postoperativen Medikamentenreduktion .	48
<b>D. Diskussion</b>	<b>51</b>
1. Zwischenfazit: Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse .....	51
2. Prädiktoren des epilepsiechirurgischen Outcomes .....	51
3. Prädiktoren zur Beurteilung des postoperativen Reduktions- bzw. Absetzversuchs .....	65
4. Einfluss prä- und postoperativer Medikation auf das epilepsiechirurgische Outcome mit Medikamentenreduktion .....	72
5. Kritische Würdigung der Ergebnislage im Vergleich zur bisherigen Forschung.....	75
6. Ausblick: Analyse postoperativer Langzeit-Outcomes.....	78
<b>E. Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
<b>E. Summary</b>	<b>81</b>
<b>F. Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>G. Anhang</b>	<b>116</b>
1. Überblick über Status Quo der Forschung.....	116
2. Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	145
3. Danksagungen .....	146

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance (einfaktorielle Varianzanalyse)
ATL	Anteriore temporale Lobektomie
CT	Computertomografie
DNET	Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor
ECoG	Elektrokortikogramm
EEG	Elektroenzephalografie
ETP	Interiktale epilepsietypische Potenziale
FCD	Fokale kortikale Dysplasie
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomografie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
fTCD	Funktionelle transkranielle Dopplersonografie
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
HS	Hippocampussklerose
iEEG	Interiktale Elektroenzephalografie
iSPECT	Iktale Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
ILAE	International League Against Epilepsy
IOP	Ictal onset pattern (iktales Ursprungsmuster)
IQ	Intelligenzquotient
KOMET	Keppra versus older monotherapy in epilepsy trial
LVF	Low-voltage fast
MEG	Magnetenzephalografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MTS	Mesiale temporale Sklerose
OLE	Okzipitallappenepilepsie
PET	Positronenemissionstomografie
SAH	Selektive Amygdalahippokampektomie
SANAD	Standard and New Antiepileptic Drugs
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
TLE	Temporallappenepilepsie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Engel Ia Klassifikation der Patienten bei Follow-Up Untersuchungen	26
Abbildung 2:	Vergleich Engel Ia und einjährige Anfallsfreiheit im Verlauf	27
Abbildung 3:	Überblick über präoperative antikonvulsive Therapie	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beurteilung der Wirkrichtung im logistischen Regressionsmodell	21
Tabelle 2:	Beurteilung der Effektstärke nach Cohen (1988)	22
Tabelle 3:	Absetzen der antikonvulsiven Therapie nach Jahren	29
Tabelle 4:	Überblick über statistische Ergebnisse für beide epilepsiechirurgische Outcome	36
Tabelle 5:	Statistische Ergebnisse für Patienten mit Reduktions- vs. Absetzversuch	42
Tabelle 6:	Zusammenfassung der signifikanten Prädiktoren und Trends	43
Tabelle 7:	Überblick über relevante Vorstudien	116

## A. Einleitung

### 1. Definition und Epidemiologie der Epilepsie

Ein vorübergehendes, nicht andauerndes Auftreten von Gedächtnis-, Vigilanz-, Sprachstörungen oder motorischen Symptomen kennzeichnet einen epileptischen Anfall. Dieser ereignet sich, wenn im Gehirn exzessive oder synchrone neuronale Aktivität entsteht. Beim Auftreten von mindestens zwei unprovzierten Anfällen oder einem Anfall mit erhöhtem Rezidivrisiko (zum Beispiel auffälligem EEG oder MRT) kann eine Epilepsie diagnostiziert werden. Zwei Anfälle innerhalb von 24 Stunden werden als ein Ereignis gezählt (Fisher et al. 2014).

Die Symptomatologie divergiert erheblich und kann von einfachen sensorischen und motorischen Einschränkungen ohne Bewusstseinsverlust über komplexere Bewegungs- und Bewusstseinsstörungen bis zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen reichen (Fisher et al. 2014).

Epilepsien zählen zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen. In Industrieländern erkranken zwischen 40-70 von 100.000 Personen jährlich neu an Epilepsie. 0,4-1% der Bevölkerung leidet unter Epilepsie (Asadi-Pooya et al. 2017c; Sander et al. 2003).

Eine Umfrage zeigt, dass in Europa im Jahr 2015 76 Personen je 100.000 Einwohner unter Epilepsie litten. Die Prognose für 2030 liegt bei 67 Personen/100.000 Einwohner (Sütterlin et al. 2011). Im Jahr 2011 lag die weltweite Prävalenz bei 50 Mio. erkrankten Personen (IPFMA 2012). Antiepileptika zählten 2012 zu den am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen in Deutschland und wurden 2,9% der befragten Personen verordnet (WidO 2016). Eine deutschlandweite Umfrage zur Verträglichkeit ausgewählter Medikamente 2019 zeigte, dass 2% der Befragten unter Nebenwirkungen bei der Einnahme von Antiepileptika leiden (Statista 2019).

#### 1.1. Klassifikation von Epilepsien

Gemäß der International League Against Epilepsy (ILAE) werden Epilepsien nach Lokalisation der epileptogenen Zone und der zugrundeliegenden Ätiologie untergliedert.



### *Klassifikation nach Lokalisation der epileptogenen Zone*

Die Klassifikation unterscheidet zwischen fokalen bzw. generalisierten Epilepsien. Bei der generalisierten Epilepsie ist das gesamte Großhirn betroffen. Häufige generalisierte Epilepsiesyndrome sind die juvenile myoklonische Epilepsie, die juvenile Absence-Epilepsie und die Aufwach-Grand mal-Epilepsie.

Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist die häufigste Erscheinungsform der fokalen Epilepsie. Dieser liegt pathomorphologisch zumeist eine Hippocampusklerose (HS) zugrunde (Engel 2001).

### *Klassifikation nach Ätiologie*

Ausgehend von der Ätiologie erfolgte lange Zeit eine Klassifikation in idiopathische, symptomatische und kryptogene Epilepsie (ILAE 1989). Diese Klassifikation wurde 2010 von Berg et al. überarbeitet. Da bei idiopathischen Epilepsien eine genetische Ursache vermutet wird, erfolgt nach Berg et al. (2010) eine Benennung als genetische Epilepsie. Die in einer definierten Hirnschädigung begründeten symptomatischen Epilepsien werden als strukturell/metabolisch eingeordnet (Berg et al. 2010). Da die Klassifikation der kryptogenen Epilepsie auf einer nicht zu sichernden symptomatischen Ätiologie fußt, wird diese Form der Epilepsie als ungeklärt bezeichnet (Berg et al. 2010).

2017 veröffentlichte die ILAE ein überarbeitetes Klassifikationsschema, welches derzeit überwiegend angewendet wird (Elger/Berkenfeld 2017). Diese Methode ermöglicht eine kleinteiligere Einteilung der symptomatischen Epilepsie in strukturell, infektiös, metabolisch und immunologisch.

### *1.2. Klassifikation epileptischer Anfälle*

Auf Basis der Anfallssemiologie und unter Einbezug von iktalen und interiktalen EEG-Befunden werden die auftretenden Anfälle in der ILAE Klassifikation von 1989 als generalisiert, fokal und unklassifizierbar typisiert.

#### *Generalisierte Anfälle*

Primär generalisierte Anfälle umfassen tonisch-klonische Anfälle (Grand mal), Absencen, myoklonische, klonische, tonische, und atonische (astatische) Anfälle (ILAE 1989). Dabei sind bereits zu Beginn beide Hemisphären betroffen. Berg et al. (2010) nehmen eine weitere Unterteilung von Absencen in typisch, atypisch und

mit speziellen Merkmalen vor. Letztere beinhalten myoklonische Absencen und Lidmyoklonien mit Absencen. Myoklonische Anfälle lassen sich in myoklonisch, myoklonisch-atonisch und myoklonisch-tonisch detaillierter differenzieren (Berg et al. 2010). Fisher et al. (2017) gliedern generalisierte Anfälle in motorisch und nicht-motorisch. Motorisch generalisierte Anfälle beinhalten tonisch-klonische, klonische, tonische, myoklonisch-tonisch-klonische, myoklonisch-atonische und atonische Anfälle sowie epileptische Spasmen. Nicht-motorische Anfälle, d.h. Absencen, können typischer, atypischer oder myoklonischer Form sein. Darunter zählen laut Fischer et al. (2017) ebenfalls Augenlidmyoklonien.

### *Fokale Anfälle*

Fokale Anfälle mit initialer Beteiligung eines Teils einer Hemisphäre lassen sich entsprechend der Beeinträchtigung des Bewusstseins des Patienten weiter untergliedern. Die Definition der ILAE 1989 unterscheidet einfach-fokale Anfälle, bei denen keine Bewusstseinsstörung vorliegt, von komplex-fokalen Anfällen mit Bewusstseinsstörung. Im weiteren Verlauf können fokale Anfälle in sekundär generalisierten tonischen, klonischen oder tonisch-klonischen Anfällen resultieren. Berg et al. (2010) untergliedern fokale Anfälle auf Basis der Beeinträchtigung des Patienten während des Anfalls. Anfälle ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit können sich mit beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten oder subjektiv sensiblen/sensorischen oder psychischen Phänomen ereignen. Fokale Anfälle können andererseits auch von einer Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit (dyskognitiv) begleitet sein. Eine dritte Kategorie bilden fokale Anfälle mit Entwicklung zu einem bilateralen konvulsiven Anfall. Dabei können tonische, klonische oder tonisch-klonische Komponenten enthalten sein.

Nach der aktuellen Klassifikation von Fischer et al. (2017) werden fokale Anfälle mit erhaltenem oder mit eingeschränktem Bewusstsein unterschieden. Weiterhin wird differenziert, ob die fokalen Anfälle mit motorischen oder nicht-motorischen Symptomen beginnen. Ersteres ist der Fall bei Automatismen, atonischen, klonischen, hyperkinetischen, myoklonischen und tonischen Anfällen sowie epileptischen Spasmen. Beginnen die Anfälle mit nicht-motorischen Symptomen können autonome Symspots und Verhaltensarrests sowie kognitive, emotionale und sensorische Symptome/Phänomene unterschieden werden. Die letzte Kategorie wird als

„von fokal zu bilateral tonisch-klonische“ Anfälle betitelt. Diese Sonderform ersetzt die frühere Bezeichnung „sekundär generalisierte Anfälle“ und beschreibt vielmehr ein Ausbreitungsmuster statt einer Anfallsform. Tonisch-klonische Anfälle gehen mit einem Bewusstseinsverlust einher und werden beschrieben durch rhythmisches Zucken (klonisch) sowie anhaltende Versteifung (tonisch) mit fokalem Ursprung. Durch die Sparte der Anfälle mit unklarem Beginn kann eine vorläufige Einteilung erfolgen, falls die Eigen- oder Fremdanamnese nicht ausreichend ist. Auch in dieser Klasse wird zwischen motorischen Anfällen, worunter tonisch-klonische Anfälle und epileptische Spasmen fallen, und nicht-motorischen Anfällen (Verhaltensarrest) differenziert (Fischer et al. 2017, 2018).

## **2. Therapiemöglichkeiten**

Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist es erforderlich, eine Klassifikation der Epilepsie vorzunehmen. Da die Wirkung der Medikamente vom jeweiligen Epilepsiesyndrom abhängig ist, müssen fokale von generalisierten Epilepsien abgegrenzt werden. Generalisierte Anfälle weisen verglichen mit fokalen Anfällen eine höhere Anfallsfreiheit durch antikonvulsive Medikation auf. Auf der anderen Seite kann bei fokalen Epilepsien bei vielen Patienten durch resektive Epilepsiechirurgie Anfallsfreiheit erzielt werden, was bei generalisierten Epilepsien nicht möglich ist.

Die neue ILAE-Leitlinie (Elger/Berkenfeld 2017) empfiehlt ein mehrstufiges Klassifikationsvorgehen:

1. Bestimmung des Anfallsursprungs (generalisiert, fokal, mit unklarem Beginn, unklassifizierbar)
2. Bestimmung der Epilepsieart (genetisch, strukturell, infektiös, metabolisch, immunologisch, unbekannt)
3. Epilepsiesyndrom: definiert durch typische Befundkonstellation (Anfallsart, EEG, Bildbefund, Erkrankungsalter)

### 2.1. *Pharmakotherapie*

Bei der medikamentösen Therapie werden Antikonvulsiva eingesetzt, d.h. die Behandlung erfolgt symptomatisch und nicht-kurativ. Nach aktuellem Stand existieren mehr als 20 zugelassene Medikamente (Chen et al. 2020). Eine pharmakologische Therapie verfolgt die Zielsetzung einer bestmöglichen Anfallsfreiheit des Patienten bei minimalen Nebenwirkungen. Medikamentenunverträglichkeit kann durch pharmakodynamische Nebenwirkungen, wie beispielweise Müdigkeit oder Schwindel gekennzeichnet sein. Diese Nebenwirkungen sind meist abhängig von der eingenommenen Dosis. Weitgehend dosisunabhängig können idiosynkratische Nebenwirkungen (z.B. Leberversagen, allergische Hautreaktionen, spezielle kognitive Effekte) auftreten (Vogt 2013). Da die Einnahme der Antikonvulsiva meist auf Lebenszeit erfolgt, muss die Langzeitverträglichkeit der Medikamente sichergestellt sein. Hierbei kann es unter anderem durch Enzyminduktion oder –hemmung zu Problemen wie Beeinflussung der Wirkspiegel anderer Medikamente kommen (Reiter 2015). Bei der Auswahl des Antiepileptikums sollten die individuellen Umstände des Patienten berücksichtigt werden. Dabei spielen beispielweise Interaktionen mit anderen Medikamenten eine wichtige Rolle.

Bei fokalen Epilepsien werden primär Lamotrigin und Levetiracetam verordnet, alternativ sind aber auch andere Antikonvulsiva (z.B. Lacosamid, Oxcarbazepin) denkbar (Baulac et al. 2012).

Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien impliziert die SANAD-Studie zum Vergleich von Valproinsäure, Topiramat und Lamotrigin einen präferierten Einsatz von Valproinsäure, welches im Gegensatz zu Topiramat besser verträglich ist (Marson et al. 2007 a, b). Bei Frauen birgt eine Valproat-Exposition in der Schwangerschaft jedoch ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (Özkan et al. 2011). Die KOMET-Studie einige Jahre später konnte der Valproinsäure nur eine geringe Vorteilhaftigkeit gegenüber Levetiracetam attestieren (Trinka et al. 2013). Hierzu sollte allerdings bemerkt werden, dass die Verabreichung von Levetiracetam bei idiopathisch-generalisierten Epilepsien nur in Form einer Kombinationstherapie zugelassen ist. Kombinationstherapien ist ein höheres Risiko für Nebenwirkungen immanent (Reynolds/Shorvon 1981; Shorvon/Reynolds 1977, 1979). Von einer kombinierten Einnahme von drei oder mehr Antiepileptika im Rahmen einer Polytherapie wird im Allgemeinen abgeraten (French/Faught 2009).

Die Erfolgsrate der Pharmakotherapie ist bei optimaler Medikation hoch. Bis zu 70-80% der Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie erreichen eine vollkommene Anfallskontrolle (Alsaadi et al. 2015). Allerdings leiden ca. 30-50% der Patienten mit fokaler Epilepsie und 25% der Patienten mit generalisierter Epilepsie unter schwer handhabbaren therapierefraktären Anfällen (Baumgartner et al. 2001; Xia et al. 2017). Da bei diesen Patienten eine Pharmakoresistenz vorliegt, sollten über eine antikonvulsive Behandlung hinausgehende Therapiealternativen in Betracht gezogen werden (Poon et al. 2018). Unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Kapitel A.2.2.) ist ein epilepsiechirurgischer Eingriff möglich.

## 2.2. Operative Therapie

### *Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff*

Bei einer diagnostizierten Epilepsie sollte ein operativer Eingriff nur unter bestimmten Voraussetzungen erfolgen. Werden die Patienten mit einer angemessenen Mono- oder Kombinationstherapie von mindestens zwei Antikonvulsiva nicht anfallsfrei, liegt eine pharmakoresistente Epilepsie vor (Kwan et al. 2010). Prädiktoren hierfür sind beispielweise eine hohe initiale Anfallsfrequenz, das Auftreten von Fieberkrämpfen oder eine längere Epilepsiedauer (Hitiris et al. 2007; Kwan/Brodie 2000; Meyding-Lamadé/Steinmann 2015). Eine Pharmakoresistenz ist vorrangig bei fokalen Anfällen oder bei einem kombinierten Auftreten von unterschiedlichen Anfallstypen auffindbar (Meyding-Lamadé/Steinmann 2015; Pati/Alexopoulos 2010). Ob ein Patient zunächst gut auf die medikamentöse Therapie anspricht und erst verzögert eine Resistenz entwickelt (sekundäre Therapieresistenz) ist entscheidend für die Prognose der Remission. Lediglich 11% der Patienten erzielen in diesem Fall eine Remission (Kwan/Brodie 2000).

Die Folgen einer nicht behandelten pharmakoresistenten Therapie sind weitreichend. Ein zwei- bis dreimal erhöhtes Sterberisiko, der „plötzliche unerwartete Tod bei Epilepsie“, tödliche Unfälle bei epileptischen Anfällen und vermehrte Krankenhausaufenthalte sind mögliche negative Resultate (Schneble 2013). Jeder fünfte Patient leidet weiterhin unter sozialer Stigmatisierung oder Ausgrenzung, was nicht selten zu Depressionen oder Angsterkrankungen führt (Bandstra et al. 2008).

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff ist nur sinnvoll, wenn die epileptischen Anfälle von einem möglichst kleinen, eingrenzbaren Areal im Gehirn ausgehen. Dieser Bereich darf keine wichtigen Funktionen ausüben. Zumeist schließen diese Kriterien

eine operative Behandlung von multifokalen Epilepsien und generalisierten Anfällen aus (Baumgartner et al. 2001; Schulze-Bonhage/Zentner 2014).

Die Meta-Analyse von Téllez-Zenteno et al. (2005) zeigt, dass die Erfolgchancen der operativen Eingriffe bei extratemporaler Epilepsie und Temporallappenepilepsie signifikant differieren. Bei Fortsetzung der medikamentösen Therapie werden etwa 60-70% der Patienten durch Resektion temporaler Strukturen anfallsfrei (Téllez-Zenteno et al. 2005). Eine reine Pharmakotherapie bei einer Temporallappenepilepsie hat nur eine Erfolgsrate zwischen 10-20% (Téllez-Zenteno et al. 2007). Liegt gleichzeitig eine Hippocampusklerose vor, sinkt die Erfolgsrate auf 10% (Semah et al. 1998). Die Dominanz der epilepsiechirurgischen Therapie gegenüber der Einnahme von Antikonvulsiva ist für die Temporallappenepilepsie in einer klinischen Studie belegt worden (Wiebe et al. 2001). Diese Resultate wurden auch in die Empfehlungen der American Academy of Neurology und der American Association of Neurological Surgery aufgenommen (Engel et al. 2003).

Engel et al. (2012) attestieren der chirurgischen Methode bei Pharmakoresistenz (Haneef et al. 2010; Kwan et al. 2010) ebenfalls eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit.

### *Prächirurgische Diagnostik*

Essentiell für die Entscheidung über die Durchführung eines operativen Eingriffs ist eine prächirurgische Diagnostik, mithilfe derer Chancen und Risiken eines epilepsiechirurgischen Eingriffs abgewogen werden.

Bei einem epilepsiechirurgischen Eingriff soll zum einen die Ursache der Anfälle, d.h. das epileptogene Gewebe, eliminiert werden, zum anderen sollen negative Folgen, d.h. neurologische Ausfallerscheinungen, vermieden werden. Demnach ist sowohl eine akkurate Lokalisierung und Eingrenzung der epileptogenen Zone als auch die Verortung essentieller Hirnregionen in der prächirurgischen Diagnostik ausschlaggebend für den epilepsiechirurgischen Erfolg (Baumgartner et al. 2001).

Üblicherweise wird in zwei aufeinanderfolgenden Phasen vorgegangen.

In die erste Phase der *nicht-invasiven prächirurgischen Diagnostik* fällt das Monitoring mittels Video-EEG mithilfe dessen die klinische Anfallssemiologie und die interiktalen und iktalen Veränderungen im Oberflächen-EEG aufgezeichnet werden

(Baumgartner et al. 2001; Binnie/Mizrahi 1997). Weitere Methoden sind die strukturelle Bildgebung mit der hochauflösenden Magnetresonanztomografie (Baulac et al. 1998; Bastos et al. 1999) und die funktionelle Bildgebung mit den Verfahren interiktal PET sowie interiktales und iktales SPECT. Bei der Temporallappenepilepsie fällt die Sensitivität des PET mit 60-90% teilweise deutlich höher aus als bei der Frontallappenepilepsie mit ca. 60% (Henry/Chugani 1997). Die Aufzeichnung des regionalen Blutflusses während eines Anfalls ermöglicht im SPECT eine 90%ige Korrektheit bei der Lokalisierung der TLE (Berkovic et al. 1993). Überdies steigert das Verfahren die Güte der Diagnostik bei der nicht-läsionellen extratemporalen Epilepsie (O'Brien et al. 1998). Im Gegensatz zur läsionellen Epilepsie weisen nicht-läsionelle Formen keine Läsion in der Bildgebung im Zuge der prä-chirurgischen Diagnostik auf.

Zur Lateralisierung der Sprache und des Gedächtnisses kommt der neuropsychologische Wada-Test zum Einsatz (Jones-Gotman et al. 1993; Rausch et al. 1993). Überdies können zur Sprachlateralisierung alternativ die funktionelle transkranielle Doppler-Sonografie (fTCD) oder die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) zum Einsatz kommen (Lohmann 2007).

Bei Widersprüchlichkeit der nicht-invasiven diagnostischen Befunde oder Nähe zu eloquenten Arealen wird eine zweite Phase angeschlossen.

Im Zuge der *invasiven Diagnostik* werden intrakranielle Elektroden verwendet. Beispiele hierfür sind epidurale Elektroden (Wieser et al. 1993), stereotaktisch implantierte Tiefenelektroden (Spencer et al. 1993) oder subdurale Streifen- und Plattenelektroden (Arroyo et al. 1993). Letztere ermöglichen neben einer Lokalisierung und Erfassung der räumlichen Ausdehnung des Anfallsursprungs eine exakte Abgrenzung essentieller Hirnregionen. Mittels kortikaler elektrischer Stimulation können Areale der Motorik, Sensorik und Sprache ermittelt werden. Das Verfahren ist insbesondere von Relevanz, wenn die epileptogene Zone an diese funktionellen Hirnbereiche angrenzt. Es ermöglicht eine Differenzierung zwischen mesialer und neokortikaler TLE und dient der Informationsgewinnung bei extratemporalen Epilepsien (Arroyo et al. 1993).

### *Formen der Epilepsiechirurgie*

Es existieren verschiedene Formen der Epilepsiechirurgie, die sich nach dem Grad der Besserung der Erkrankung charakterisieren lassen.

Unter die kurative (heilende) oder kausale (ursächliche) Epilepsiechirurgie fallen resektive Verfahren. Dabei wird die epileptogene Zone, d.h. die Region, die die Anfälle beim Patienten auslöst, möglichst komplett entfernt. Die Erfolgsrate bei pharmakoresistenten Patienten beträgt mehr als 60% (Kurthen et al. 2010).

Nicht-resektive Verfahren versprechen keine Heilung, sondern eine Anfallsverringern und gehören somit zur lindernden (palliativen) Epilepsiechirurgie. Dabei werden Hirnverbindungen durchtrennt, um den Prozess der Anfallsauslösung zu unterbrechen (Kurthen et al. 2010). Unter die palliative Kategorie fallen weiterhin Stimulationsmethoden. Im Rahmen der Vagus-Nerv-Stimulation (Scherrmann et al. 2001) wird ein Schrittmacher unter der Brustmuskulatur eingesetzt, welcher fort-dauernd elektrische Impulse an den Nervus vagus abgibt. Zu den neueren Verfahren zählt die tiefe Hirnstimulation. Dabei werden ins Gehirn der Epilepsiepatienten Elektroden eingesetzt, welche durch elektrische Stimulation die Aktivität der Anfälle verringern (Schulze-Bonhage 2009).

### **3. Klassifikation des epilepsiechirurgischen Outcomes**

Die Erfolgsrate eines operativen Eingriffs wird mithilfe verschiedener Klassifikations- bzw. Scoring-Systeme ermittelt. Diese ermöglichen eine Kontrolle der Qualität sowie eine Vergleichbarkeit zwischen Kliniken oder Epilepsiezentren (Baumgartner et al. 2001).

Häufig Anwendung finden sowohl die Klassifikation von Engel (1993) als auch das Schema der ILAE (Wieser 2001).

Gemäß der *Engel Klassifikation* wird die postoperative Anfallskontrolle in vier Kategorien mit jeweiligen Unterkategorien eingeteilt (Engel 1993):

- Klasse I: frei von behindernden Anfällen
  - Ia. komplett anfallsfrei
  - Ib. ausschließlich nicht behindernde, einfache fokale Anfälle
  - Ic. einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten 2 Jahren keine behindernden Anfälle
  - Id. ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie



- Klasse II: seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)
  - IIa. anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle
  - IIb. seltene behindernde Anfälle
  - IIc. mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle
  - IId. ausschließlich nächtliche Anfälle
- Klasse III: lohnenswerte Verbesserung
  - IIIa. lohnenswerte Anfallsreduktion
  - IIIb. längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-Up Periode
- Klasse IV: keine lohnenswerte Verbesserung
  - IVa. signifikante Anfallsreduktion
  - IVb. keine wesentliche Änderung
  - IVc. Verschlechterung

Die Systematisierung der ILAE (Wieser et al. 2001) unterscheidet sechs Outcome Klassen. Dabei ist ein „Anfallstag“ definiert als ein Tag mit mindestens einem Anfall. Die Berechnung der präoperativen Anfallsfrequenz erfolgt aus der Anzahl der Anfallstage in den letzten 12 Monaten vor der Operation.

- Klasse 1: Völlig anfallsfrei, keine Auren
- Klasse 2: Lediglich isolierte Auren, jedoch keine Anfälle
- Klasse 3: 1-3 Anfallstage pro Jahr,  $\pm$  Auren
- Klasse 4: Mindestens 4 Anfallstage pro Jahr bis zu mehr als 50%ige Anfallsreduktion im Vergleich zu präoperativ,  $\pm$  Auren
- Klasse 5: Weniger als 50%ige Anfallsreduktion bis zu 100%ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ,  $\pm$  Auren
- Klasse 6: Mehr als 100%ige Anfallszunahme im Vergleich zu präoperativ,  $\pm$  Auren

#### **4. Prädiktoren des epilepsiechirurgischen Outcomes**

Mehrere Studien befassen sich mit der Frage nach den Prädiktoren eines guten oder schlechten Outcomes epilepsiechirurgischer Eingriffe.

In einer Meta-Analyse von Harward et al. (2018) zur postoperativen Anfallsfreiheit (klassifiziert nach Engel I) von 584 Patienten mit einer Okzipitallappenepilepsie (OLE) werden das Alter, die Ausbreitung der Läsion und ein auffälliges präoperatives MRT identifiziert. Insgesamt wurden 2/3 Patienten anfallsfrei.

In einer weiteren Meta-Analyse von Krucoff et al. (2017) wurden als signifikante Prädiktoren die Kongruenz elektrophysiologischer Daten und eine läsionelle Epilepsie angegeben. Die Studie zeigte, dass Patienten mit invasivem Monitoring eine schlechtere postoperative Anfallsfreiheit erzielten, als Patienten ohne. Einen nicht-signifikanten Einfluss auf das Outcome hatte eine Temporallappenresektion. Kontär zu Studie von Harward et al. (2018) konnte ein auffälliges präoperatives MRT keine Signifikanz erreichen.

Im Falle eines Glioms wurde als weiterer Prädiktor für postoperative Anfallskontrolle in der Meta-Analyse von Shan et al. (2018) eine totale Resektion identifiziert. Mit steigendem Alter des Patienten erhöhte sich ebenfalls die postoperative Anfallskontrolle. Als negative Einflussgröße wurde überdies die Dauer der Epilepsie (> 1 Jahr) verzeichnet.

Bell et al. (2017) analysierten Risikofaktoren für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Anfallsrezidiven in einer Studie mit 693 erwachsenen Epilepsiepatienten mit resektivem epilepsiechirurgischen Eingriff zwischen 1999 und 2010. Sie fanden heraus, dass Patienten mit höherem Alter bei Ausbruch der Epilepsie sowie einer höheren Anzahl eingenommener Antikonvulsiva eine höhere Wahrscheinlichkeit für Anfallsrezidive hatten. Das Risiko für Rezidive war für Patienten mit normalem MRT-Befund sowie extratemporaler Epilepsiechirurgie höher als für Patienten mit Befund einer HS im MRT oder einer temporalen Epilepsiechirurgie.

In ihrem Review bestehend aus 173 Studien identifizierten West et al. (2019) eine hohe Variabilität in den Studienergebnissen. 64% der Patienten erreichten ein gutes epilepsiechirurgisches Outcome, wobei die Zahl zwischen den Studien mit 13,5% - 92,5% stark variierte. Univariate Analysen identifizierten zwischen einem und acht Prognosefaktoren für eine postoperative Anfallsfreiheit. Auffälligkeiten im MRT, kein intrakranielles Monitoring, eine komplette Resektion, das Vorliegen einer mesialen TLE, konkordante Ergebnisse im präoperativen MRT und EEG sowie Fieberkrämpfe zeigten eine signifikante Korrelation mit dem epilepsiechirurgischen Outcome. Weitere signifikante Faktoren waren unilaterale interiktale Spikes, eine rechtsseitige Resektion, Tumore oder die Abwesenheit einer fokalen kortikalen

Dysplasie. Die Autoren konstatierten, dass die hohe Abweichung der Studienergebnisse in der teilweise zu geringen Studiengröße sowie unausgeglichene Gruppengrößen begründet liegt. Ebenso zeigte sich eine hohe Variation in der Definition des Outcomes und der Prädiktoren. Der Einfluss der operativen Seite wurde als weitere Begründung für die unterschiedlichen Befunde genannt. Der abschließende Appell an die Forschung beinhaltet die Aufforderung, Prognosemodelle mit klinisch relevanten Faktoren aufzustellen, um so nicht nur einen wissenschaftlichen sondern auch praktischen Mehrwert zu bieten (West et al. 2019).

Die oben beispielhaft angeführten Untersuchungen zeigen, dass die derzeitige Studienlage teilweise widersprüchlich ist. Unklar bleibt auch, ob es im Laufe der letzten Jahre durch verbesserte prächirurgische Diagnostik, speziell im Bereich der Bildgebung, zu Veränderungen des Outcomes gekommen ist. Insbesondere fehlen Studien, die sich mit der Frage des Outcomes nach Absetzen der antikonvulsiven Medikation befassen.

## **5. Ziele der vorliegenden Studie**

Die vorliegende retrospektive Studie betrachtet daher die Fragestellung, welche Faktoren die Anfallsfreiheit nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff signifikant beeinflussen. Dabei soll insbesondere betrachtet werden, wie sich die Reduktion oder das Absetzen von Antikonvulsiva auf die Erfolgsrate im Sinne der postoperativen Anfallsfreiheit in den Follow-Up Untersuchungen auswirkt.

Die bisher zu dieser Thematik gewonnen empirischen Erkenntnisse sind teilweise veraltet, weshalb wesentliche Faktoren nicht berücksichtigt werden. Die vorliegende Studie basiert auf Patienten, bei denen zwischen 1998 und 2015 ein epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. In der Analyse sind somit sowohl neuere Medikamente als auch neuere operative Techniken inkludiert. Überdies sind die in der Patientenakte verzeichneten Angaben zur prächirurgischen Diagnostik von besserer Qualität, da hochaktuelle bildgebende Verfahren verwendet wurden. Die monozentrische Durchführung der Studie ermöglicht zudem objektive und verlässliche Daten.

## **B. Methoden**

### **1. Patienten**

Es wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen, bei denen zwischen 1998 und 2015 ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Marburg) durchgeführt wurde. Weitere Voraussetzung war die Teilnahme an Follow-Up Untersuchungen in der Epilepsieambulanz, welche in der Regel nach sechs Monaten, einem Jahr, zwei Jahren und fünf Jahren stattfinden. Der ursprüngliche Datensatz umfasste n=323 Patienten. Das Material wurde bereinigt um Probanden mit fehlenden Werten. Weiterhin wurden Probanden von der Analyse ausgeschlossen, bei denen keine der oben genannten Follow-Up Untersuchungen in der Akte verzeichnet war. Der finale Datensatz basierte auf n=292 Epilepsiepatienten. Die Akten der Patienten, die die oben genannte Einschlusskriterien erfüllten, wurden retrospektiv ausgewertet.

### **2. Datenerhebung**

Nach Sichtung der Patientenakten wurden die nachfolgenden Parameter retrospektiv anonymisiert erhoben:

Soziodemografika des Patienten:

- Alter bei OP
- Geschlecht

Klinische Angaben:

- Alter des Patienten bei Diagnose
- Dauer der Epilepsie vor OP in Jahren
- Mittelwert der Anfälle pro Monat
- Typ der Aura: keine, epigastrisch, visuell, unspezifisch, psychisch, sensibel
- Auftreten generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (GTKA) präoperativ (Diese werden neuerdings als „fokal nach bilateral tonisch-klonisch“ bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings der alte Begriff verwendet, weil die Anfälle damals so klassifiziert wurden.)
- Risikofaktor: Fieberkrämpfe
- Pharmakoresistenz: präoperative Anfälle trotz mind. zwei Antikonvulsiva

#### Prächirurgische Diagnostik:

- Lokalisation der Spiketypen: keine, regional, multiregional, generalisiert, unklar
- aufgezeichneter Anfallsursprung: keine, regional, multiregional, generalisiert, unklar
- Anzahl aufgezeichneter Anfälle im Monitoring
- epileptogene Zone: rechts-, links-, beidseitig
- Temporallappenepilepsie vs. extratemporale Epilepsie
- Konkordanz der Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik: Übereinstimmung von MRT und EEG, d.h. Konkordanz lag vor, wenn ETPs im EEG aufgezeichnet wurden und in der entsprechenden Hirnregion eine Läsion im MRT erkennbar war. Inkongordante Befunde lagen vor, wenn ETPs im EEG aufgezeichnet wurden, das MRT jedoch unauffällig war oder wenn eine eingrenzbbare Läsion im MRT sichtbar, die ETPs aber in multiplen Regionen verortet waren.
- invasives Monitoring
- Läsion im MRT oder CT

#### Ergebnis der Follow-Up Untersuchung:

- Outcome Engel Ia: nach 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren, 5 Jahren
- Engel Ia bei zuletzt wahrgenommener Follow-Up Untersuchung
- Erreichen mindestens einjähriger Anfallsfreiheit zu irgendeinem Zeitpunkt postoperativ

#### Medikation:

- Präoperative medikamentöse Behandlung: Anzahl der unmittelbar vor OP eingenommenen Antikonvulsiva
- Reduktionsversuch postoperativ: Einzelne Antikonvulsiva wurden reduziert (Tagesdosis oder komplettes Absetzen eines Medikaments), ohne dass eine gleichzeitige Erhöhung der Tagesdosis eines anderen Medikaments erfolgte bzw. ein neues Antikonvulsivum verordnet wurde. In dieser Patientengruppe sind auch die Patienten mit Absetzversuch enthalten.
- Absetzversuch postoperativ: komplettes Absetzen der Medikamente

- Erfolg des Reduktions- oder Absetzversuchs: Patient blieb nach Reduktions- oder Absetzversuch anfallsfrei
- Anzahl der Jahre nach OP nach denen Medikamente komplett abgesetzt wurden

### **3. Statistische Auswertung**

Die Auswertung erfolgte mithilfe der Analyse- und Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 26). Ziel der Untersuchung war es, Prädiktoren postoperativer Anfallsfreiheit zu ermitteln. Über die Fragestellungen früherer Studien hinaus, die bereits Prädiktoren eines guten epilepsiechirurgischen Outcomes bestimmten (Harward et al. 2018; Krucoff et al. 2017), wurden in der vorliegenden Arbeit Prädiktoren für eine erfolgreiche Reduktion und ein erfolgreiches Absetzen der antikonvulsiven Medikation untersucht.

Das epilepsiechirurgische Outcome unabhängig von der Medikamentenreduktion wurde anhand von zwei Zielgrößen evaluiert:

- Strenges Kriterium: Das Outcome war Engel Ia bei der letzten Follow-Up Untersuchung. Dies entspricht dem bestmöglichen Ergebnis einer „kompletten Anfallsfreiheit“.
- Gemildertes Kriterium: Der Patient hat irgendwann im postoperativen Verlauf eine mindestens ein Jahr andauernde Anfallsfreiheit erreicht. Die Zielgröße einer mindestens einjährigen anfallsfreien Zeit ist klinisch von besonderer Relevanz, weil sie mit einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zusammenhängt. Beispielsweise ist es Epilepsiepatienten nach dieser Zeitspanne erlaubt, wieder ein Kraftfahrzeug für private Zwecke zu führen (Pohlmann-Eden et al. 2006).

Das epilepsiechirurgische Outcome abhängig von der Medikamentenreduktion wurde wie folgt bewertet:

- Erfolgreicher Absetzversuch: Der Patient konnte postoperativ Antikonvulsiva komplett absetzen und erlitt daraufhin keine erneuten Anfälle.

- Erfolgreicher Reduktionsversuch: Der Patient konnte postoperativ die Einnahme von Antikonvulsiva reduzieren und/oder absetzen und erlitt daraufhin keine weiteren Anfälle.

Zur Strukturierung der untersuchten Patientenstichprobe wurden zunächst *deskriptive Statistiken* und *Häufigkeitstabellen* erstellt. Je nach zugrundeliegendem Skalenniveau der Parameter wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spannweite und Varianz (für metrische Variablen) oder numerische Häufigkeiten (für nominale und kategoriale Variablen) ermittelt.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Einflussfaktoren wurde eine *einfaktorielle Varianzanalyse* (ANOVA) bzw. ein t-Test für intervallskalierte und ein *Chi-Quadrat Test* für nominalskalierte Variablen durchgeführt. Für den Chi-Quadrat Test ( $\chi^2$ ) wurden überdies korrigierte Werte ( $\chi^{2*}$  bzw.  $p^*$ ) angegeben, sofern der Test auf dichotom ausgeprägten Variablen beruhte, bzw. ein exakter Fisher-Test ( $p_F$ ) durchgeführt, sofern die erwarteten Zellhäufigkeiten kleiner als fünf waren.

Um auch Trends identifizieren zu können, wurde als Signifikanzniveau ein gemildertes Niveau von  $p \leq 0,10$  gewählt (Schumm et al. 2013).

Bei der Durchführung der einfaktoriellen Varianzanalyse wurde auf die Erfüllung der Anwendungsvoraussetzungen geachtet:

- abhängige Variable = intervallskaliert
- unabhängige Variable (Faktor) = kategorial, d.h. nominal- oder ordinalskaliert (in der vorliegenden Arbeit: epilepsiechirurgisches Outcome oder Outcome der Medikamentenreduktion)
- Normalverteilung der abhängigen Variablen innerhalb jeder Gruppe
- Homogenität der Varianzen, d.h. die Gruppen stammen aus Grundgesamtheiten mit annähernd identischen Varianzen der abhängigen Variablen

Mithilfe des Levene-Tests wurde die Varianzhomogenität überprüft. Bei Variablen, bei denen diese Bedingung nicht gegeben war, wurden zusätzlich die Ergebnisse des *Welch-Tests* ( $F_W$ ;  $p_W$ ) zur Beurteilung herangezogen.

Für signifikante Effekte wurde in einer bivariaten Datenanalyse eine *Kontingenzanalyse* zur Bestimmung der Effektgröße durchgeführt. Anhand einer *Kreuztabelle* wurden die Effektstärken Phi-Koeffizient ( $\phi$ ) bzw. Cramer's V (V) (nominal bzw. kategorial) und Eta-Quadrat ( $\eta^2$ ) (intervall) bestimmt.

Da die Effektmaße lediglich eine Einschätzung ermöglichen, ob ein starker oder schwacher Einfluss vorliegt und demnach keine Bewertung der Wirkrichtung vorgenommen werden kann, dient das *logistische Regressionsmodell* als Grundlage zur Evaluation, ob ein positiver oder negativer Zusammenhang mit der jeweiligen Zielgröße besteht.

Als Zielgröße dienten die Einstufung der Patienten als Engel Ia, eine einjährige Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf sowie ein erfolgreicher Reduktions- bzw. Absetzversuch der antikonvulsiven Therapie nach der Operation. Die logistische Regression wurde dabei einerseits für die komplette Patientengruppe durchgeführt, andererseits wurden auch separate Analysen für die Subgruppen Patienten mit Reduktion sowie Absetzen der Antikonvulsiva unternommen.

Zur Bewertung der Wirkrichtung der Variablen wurde zunächst auf Basis vorangegangener Erkenntnisse ein Gesamtmodell erstellt, welches alle Variablen inkludierte, die mindestens auf dem 10%-Niveau signifikant waren. Mithilfe des Vorzeichens des  $\beta$ -Koeffizienten sowie der Odds Ratio ( $\text{Exp}(B)$ ) wurde abgeleitet, ob die Parameter die Eintrittswahrscheinlichkeit (z.B. Patient hat ein Engel Ia Outcome) erhöhen oder verringern.

**Tabelle 1: Beurteilung der Wirkrichtung im logistischen Regressionsmodell**

Regressionskoeffizient ( $\beta$ )	Odds Ratio ( $\text{Exp}(B)$ )	Eintrittswahrscheinlichkeit $P(Y=1)$
$\beta > 0$	$e^\beta > 1$	Zunahme
$\beta = 0$	$e^\beta = 1$	keine Veränderung
$\beta < 0$	$e^\beta < 1$	Abnahme

Da das Gesamtmodell zu viele insignifikante Parameter beinhaltete wurde nachfolgend ausschließlich das reduzierte logistische Regressionsmodell zur Vorhersage des epilepsiechirurgischen Outcomes detailliert behandelt. Dieses wurde mithilfe eines Chi-Quadrat Tests auf Signifikanz geprüft. Zur Bestimmung des Erklärungsgehalts des Modells wurde *Nagelkerkes  $R^2$*  herangezogen.



Zur Umrechnung dieser Kennzahl in eine aussagekräftige *Effektgröße* ( $f$ ) diene die

Formel:  $f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}}$

Die Berechnung des logistischen Regressionsmodells beruht auf der Maximum-Likelihood Schätzung und ergibt eine s-förmige logistische Funktion, welche asymptotisch bezüglich der Werte 0 und 1 verläuft. Ein Wert nahe 1 (bzw. 0) impliziert, dass das Eintreten des Ereignisses sehr wahrscheinlich (bzw. unwahrscheinlich) ist. Der Logit  $z$  des Modells beschreibt einen komplexen, nicht linearen Zusammenhang.

Die Einstufung der Effektstärke erfolgte gemäß Cohen (1988) entsprechend nachfolgender Tabelle:

**Tabelle 2: Beurteilung der Effektstärke nach Cohen (1988)**

	Eta-Quadrat ( $\eta^2$ )	Phi-Koeffizient ( $\phi$ ) bzw. Cramer's V (V)	Effektstärke (f)
kleiner Effekt	> 0,01	= 0,1	= 0,10
mittlerer Effekt	> 0,06	= 0,3	= 0,25
großer Effekt	> 0,14	= 0,5	= 0,40

## C. Ergebnisse

### 1. Patientencharakteristika

Insgesamt erfüllten 292 Patienten das Einschlusskriterium und nahmen an mindestens einer Follow-Up Untersuchung in der Epilepsieambulanz Marburg nach ihrem epilepsiechirurgischen Eingriff teil.

#### *Soziodemografika*

Die in die Untersuchung einbezogenen Patienten waren bei der Operation zwischen 9 und 66 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter beim epilepsiechirurgischen Eingriff betrug 36,21 Jahre  $\pm$  13,32 (Standardabweichung). Der Median lag bei 36 Jahren, d.h. die Hälfte der Patienten war zum Zeitpunkt des epilepsiechirurgischen Eingriffs jünger bzw. älter als 36 Jahre.

Es wurden die Daten von 152 männlichen Patienten (52,1%) und 140 weiblichen Patienten (47,9%) untersucht.

#### *Klinische Angaben*

Die Patienten waren bei der Diagnose zwischen 1 und 65 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter im Jahr der Diagnose 22,68  $\pm$  14,27 Jahre betrug. Der Median betrug 20,5 Jahre.

Die Dauer der Epilepsie vor dem chirurgischen Eingriff erstreckte sich über einen Zeitraum von 0 bis 56 Jahren. Im Schnitt vergingen 13,53  $\pm$  12,09 Jahre zwischen Diagnose und Operation. Der Median lag bei 10 Jahren.

Der anamnetisch oder im Anfallskalender aufgezeichnete Mittelwert variierte zwischen 0 und 750 Anfällen pro Monat. Im Schnitt litten die Patienten unter 20,86 Anfällen pro Monat, wobei diese Kennzahl mit einer Standardabweichung von  $\pm$  62,45 monatlichen Anfällen stark schwankte. Der Median betrug 4 Anfälle pro Monat.

Größtenteils zeigten die Patienten keine Auren (29,1%). Überwiegend traten epigastrische Auren auf (82 Patienten, 28,1%). Weiterhin kamen unspezifische (15,4%), psychische (11,0%), sensible (8,6%) und visuelle (7,9%) Auren vor.

Die Mehrheit der operierten Epilepsiepatienten (72,9%) beklagte generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKAs) vor der Operation. Lediglich bei 79 Patienten (27,1%) kam es präoperativ zu keinem GTKA.

Ein in empirischen Studien häufig betrachteter Risikofaktor für Epilepsie sind Fieberkrämpfe. Diese waren bei 15,1% der Patienten zu verzeichnen.

3 von 4 Patienten hatten präoperativ Anfälle trotz der Einnahme von mindestens zwei Antikonvulsiva und waren damit pharmakoresistent. Bei den restlichen 25,7% lag keine Pharmakoresistenz vor. In diesen Fällen bestanden neben der Epilepsie weitere Indikationen für die Operation (z.B. maligner Tumor oder Gefahr einer intrakraniellen Blutung bei Kavernom oder arteriovenöser Malformation).

### *Prächirurgische Diagnostik*

Interiktale epilepsietypische Potenziale (ETP) im EEG waren in der Hälfte der Fälle (52,7%) regional lokalisiert. Überdies zeigten 26,0% der Patienten multiregionale Spikes. Bei 58 Patienten (19,9%) konnten keine interiktalen epilepsietypischen Potenziale registriert werden. Bei einem Patienten lagen generalisierte, bei einem weiteren Patienten unklare Spikes vor.

Analog zu dieser Kategorisierung wurde der Anfallsursprung bestimmt. Beim größten Teil der Patienten (66,8%) wurden die Anfälle regional aufgezeichnet. Unter multiregionalen Anfällen litt nur jeder 10. Patient (9,6%). Bei 9,6% der Fälle blieb der Anfallsursprung unklar. Bei einem Patienten lag ein generalisierter Anfallsursprung zugrunde. Analog zur bei der Pharmakoresistenz herangezogenen Erklärung, liegt auch in diesem Einzelfall eine anderweitige Indikation für den operativen Eingriff vor.

Die im Monitoring aufgezeichnete Anzahl an Anfällen erstreckte sich von keinen Anfällen bis hin zu maximal 72 Anfällen. Im Mittel lag der Wert bei  $6,17 \pm 10,06$  Anfällen. Der Median betrug 3 Anfälle im Monitoring.

Alle Patienten wurden einer prächirurgischen Diagnostik unterzogen. Bei 98,6% der Patienten zeigte sich entweder im 1,5T-MRT oder im 3T-MRT eine Läsion. Bei nur 4 Patienten (1,4%) war keine Auffälligkeit in der Bildgebung festzustellen.

Eine Konkordanz der Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik zeigte sich bei 86,3% der Patienten. 40 Patienten wiesen keine konkordanten Befunde auf, weshalb in diesen Fällen weitere präoperative Untersuchungen notwendig waren.

Bei 42 Patienten (14,4%) wurde aufgrund inkonkordanter Befunde, unklarem Anfallsursprung oder Nähe der epileptogenen Zone zu eloquenten Hirnarealen ein invasives Monitoring durchgeführt. Bei diesen Patienten wurden EEG-Elektroden

unter den Schädelknochen operativ implantiert, um mithilfe eines invasiven Monitorings die Anfälle subdural bzw. über Tiefenelektroden von den verschiedenen Hirnregionen ableiten zu können.

Bei nahezu der Hälfte der Patienten (49,7%) befand sich die epileptogene Zone auf der linken Seite. Bei geringfügig weniger Patienten (45,5%) wurde der Fokus in der rechten Hemisphäre verortet. Eine beidseitige Ausprägung konnte bei 4,8% der Patienten festgestellt werden.

68,8% der Patienten litten unter einer Temporallappenepilepsie (TLE).

### *Ergebnis der Follow-Up Untersuchung*

Die Güte des epilepsiechirurgischen Eingriffs kann mithilfe der Ergebnisse der postoperativen Follow-Up Untersuchungen operationalisiert werden. Diese finden in der Regel nach sechs Monaten, einem Jahr, zwei Jahren und fünf Jahren statt. Das bestmögliche Outcome des operativen Eingriffs wird repräsentiert durch eine vollkommene Anfallsfreiheit des Patienten klassifiziert nach Engel Ia.

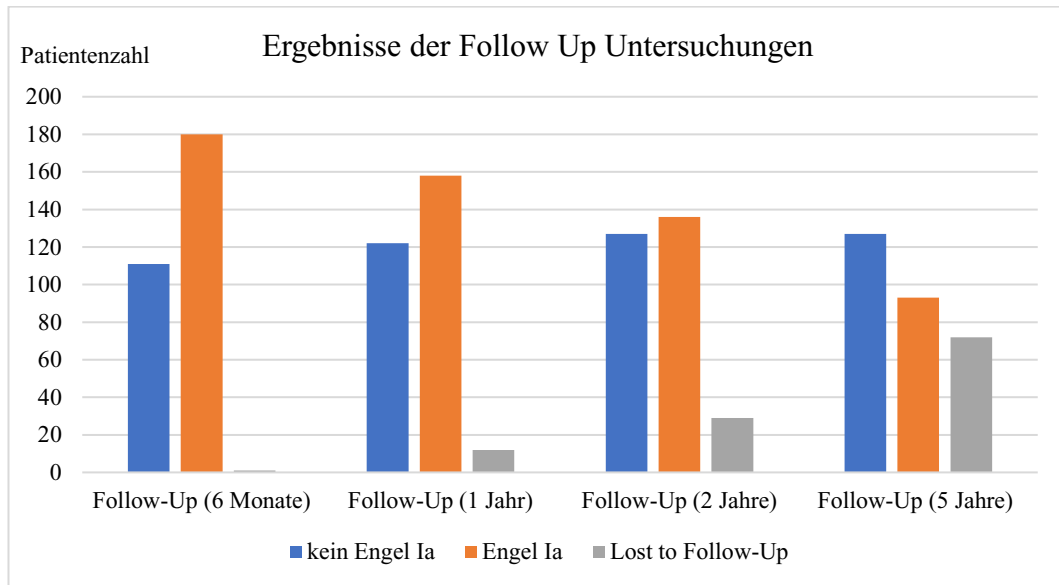
Bei der Follow-Up Untersuchung nach sechs Monaten erreichte mehr als die Hälfte (61,6%) der Patienten Engel Ia. 38% litten nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff weiterhin unter Anfällen. Nur ein Patient erschien nicht zur ersten Follow-Up Untersuchung nach 6 Monaten. Da dieser jedoch an der zweiten Follow-Up Untersuchung nach einem Jahr teilnahm, wurde er in die Untersuchungsgruppe einbezogen.

Die Anzahl der Patienten mit Engel Ia Outcome sank in der Follow-Up Untersuchung nach einem Jahr auf 54,1%. Insgesamt litten 41,8% unter postoperativen Anfällen. Bei 12 Patienten wurde keine Follow-Up Untersuchung nach einem Jahr durchgeführt.

Die Zahl der anfallsfreien Patienten in der Follow-Up Untersuchung nach zwei Jahren sank weiter auf 46,6%. Dennoch überwog diese gegenüber den Patienten mit anhaltenden Anfällen (43,5%). Bei 29 Patienten war keine Follow-Up Untersuchung nach zwei Jahren in der Patientenakte vermerkt.

In der Follow-Up Untersuchung nach fünf Jahren unterschritt die Zahl der Patienten mit Engel Ia Outcome (31,8%) erstmals die Zahl der Patienten mit postoperativen Anfällen (43,5%). 72 Patienten nahmen nicht an der Follow-Up Untersuchung nach fünf Jahren teil.

Die nachfolgende Abbildung 1 stellt die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen vergleichend gegenüber.



**Abbildung 1: Engel Ia Klassifikation der Patienten bei Follow-Up Untersuchungen**

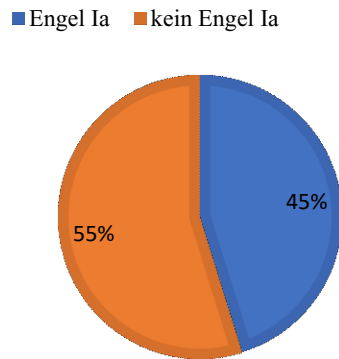
Zur statistischen Auswertung wurden die Ergebnisse der vier Follow-Up Untersuchungen zu einer aggregierten Zielgröße komprimiert. Diese gibt Aufschluss darüber, wie viele Patienten bei der zuletzt wahrgenommenen Follow-Up Untersuchung vollkommen anfallsfrei im Sinne der Engel Ia Klassifikation waren. Somit wird versucht die No-Show Rate aus der Analyse zu exkludieren.

45,2% Patienten konnten bei der zuletzt wahrgenommenen Follow-Up Untersuchung als Engel Ia klassifiziert werden. 54,8% Patienten erlitten nach der Operation mindestens einen erneuten Anfall.

Das Engel Ia Kriterium stellt hohe Anforderungen an das epilepsiechirurgische Outcome. Ein Patient, der, wenn auch nur einmalig, postoperativ Anfälle erlitten hat, kann, auch wenn es sich lediglich um eine isolierte Aura gehandelt hat, im Verlauf nie mehr Engel Ia erreichen. Da allerdings nicht nur die Anfallsfreiheit nach Engel Ia klinisch relevant ist, wird in der vorliegenden Arbeit eine zweite, gemilderte Zielgröße betrachtet. Diese inkludiert alle Patienten, die im postoperativen Verlauf mindestens ein Jahr fortdauernd anfallsfrei waren. Dies war bei 67,8% der Patienten der Fall. 52 Patienten konnten nach der Operation keine einjährige Anfallsfreiheit erreichen und für 14,4% war auf Basis der Patientenakte keine Aussage dazu möglich.

Die nachfolgenden Kreisdiagramme (Abbildung 2) stellen die Ergebnisse der beiden Zielgrößen vergleichend gegenüber.

Engel Ia bei letzter Follow-Up Untersuchung



Einjährige postoperative Anfallsfreiheit

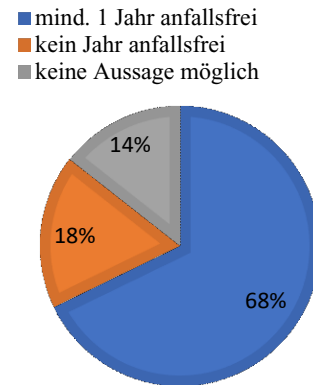


Abbildung 2: Vergleich Engel Ia und einjährige Anfallsfreiheit im Verlauf

#### Medikation (vor und nach der Operation)

Neben der Identifikation genereller Prädiktoren des epilepsiechirurgischen Outcomes (Engel Ia bzw. 1-jährige postoperative Anfallsfreiheit), werden in der vorliegenden Arbeit speziell Variablen herausgearbeitet, anhand derer beurteilt werden kann, ob die Reduktion oder das Absetzen der antikonvulsiven Therapie nach der Operation erfolgsversprechend ist. Daher wurde aufgezeichnet wie viele Antikonvulsiva der Patient unmittelbar vor der OP einnahm (Abbildung 3).

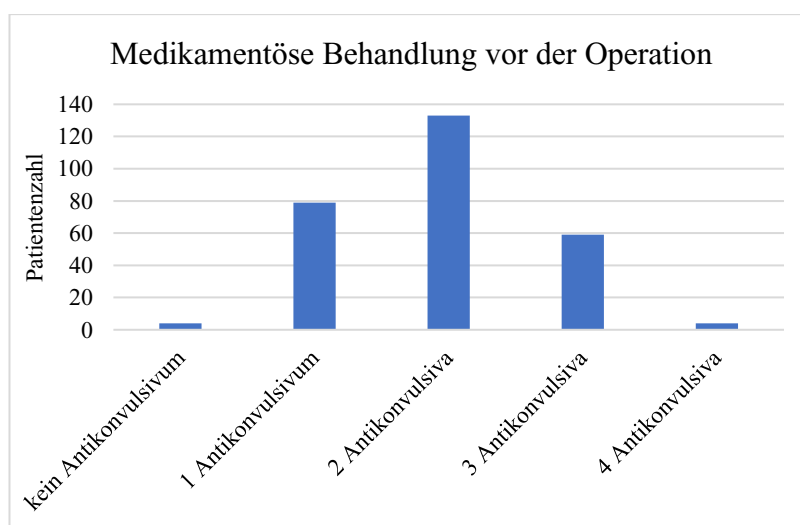


Abbildung 3: Überblick über präoperative antikonvulsive Therapie

Neben Patienten ohne jegliche medikamentöse Behandlung, wurden maximal 4 Antikonvulsiva gleichzeitig präoperativ eingenommen. Im Mittel lag die Anzahl der eingenommenen Antikonvulsiva bei  $1,93 \pm 0,78$ . Der Median betrug 2 Antikonvulsiva. Nur 4 Patienten (1,4%) nahmen direkt vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff keine Antikonvulsiva ein. 79 Patienten (27,1%) nahmen ein Medikament ein, während nahezu die Hälfte (45,5%) zwei verschiedene Antikonvulsiva einnahm. Jeder 5. Patient (20,2%) musste drei unterschiedliche Medikamente zur Anfallskontrolle einnehmen. Vier Antikonvulsiva wurden nur von 1,4% der Patienten angegeben.

Neben der Erlangung postoperativer Anfallsfreiheit besteht eine weitere Zielsetzung epilepsiechirurgischer Eingriffe in einer nachfolgenden Reduktion bzw. idealerweise einem kompletten Absetzen der Medikation.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung werden grundlegend zwei Kategorien unterschieden, welche sich ähnlich zur Anfallsklassifikation in ein strenges und gemildertes Beurteilungskriterium aufteilen.

Einen gemilderten Anspruch stellt ein Reduktionsversuch dar. Die Subgruppe der Patienten mit Reduktionsversuch inkludiert Patienten, die nach der Operation weiterhin Antikonvulsiva einnehmen, jedoch einzelne Medikamente entweder komplett abgesetzt oder die tägliche Dosisaufnahme reduziert haben, ohne dass anstelle dessen ein neues Antikonvulsivum verordnet bzw. die Tagesdosis eines bereits eingenommenen Medikaments erhöht wurde. Diese Patientengruppe beinhaltet überdies Patienten, die nach der Operation keine Antikonvulsiva mehr einnahmen.

Die Subgruppe der Patienten mit einem Absetzversuch hingegen bezieht sich exklusiv auf Patienten, die nach dem operativen Eingriff die Antikonvulsiva komplett absetzten.

Auf Basis dieser Definition unternahmen 62,7% der Patienten postoperativ einen Reduktionsversuch. Von diesen 183 Patienten war bei 58,5% die Reduktion erfolgreich. 34,4% der Patienten mit Reduktion erlitten einen Rezidivanfall nach Reduktion der Antikonvulsiva. Bei den restlichen 7,1% war mithilfe der Daten keine Aussage möglich.

Nahezu jeder 4. Patient (23,6%) setzte die medikamentöse Behandlung nach der Operation komplett ab. Von diesen 69 Patienten erlitten 76,8% im Anschluss keine weiteren Anfälle und schafften somit ein erfolgreiches Absetzen. Bei 13 Patienten (18,8%) scheiterte der Absetzversuch aufgrund wiederkehrender Anfälle. Bei den

restlichen 3 Patienten war keine Aussage über Erfolg oder Misserfolg des Absetzversuchs möglich. 3 von 4 Patienten (73,9%), die die antikonvulsive Therapie komplett absetzten, zeigten bei der zuletzt registrierten Follow-Up Untersuchung ein nach Engel Ia klassifizierbares epilepsiechirurgisches Outcome.

Bei insgesamt 13 Patienten (4,5%) konnten mithilfe der Patientenakte keine Aussagen über die postoperative Medikation, sowohl Reduktion als auch Absetzen der Antikonvulsiva, getroffen werden. Diese wurden von weiteren Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

Zum Einbezug einer zeitlichen Perspektive wurde festgehalten, wie viele Jahre nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff vergingen, bis ein Patient die Antikonvulsiva komplett absetzte. Die nachfolgende Häufigkeitstabelle (Tabelle 3) zeigt die Verteilung der Variable im Detail.

**Tabelle 3: Absetzen der antikonvulsiven Therapie nach Jahren**

Absetzen <sub>Jahre</sub>	Anzahl der Patienten	prozentuale Häufigkeit
1 Jahr	13	18,8%
2 Jahre	13	18,8%
3 Jahre	13	18,8%
4 Jahre	5	7,2%
5 Jahre	10	14,5%
6 Jahre	6	8,7%
7 Jahre	2	2,9%
8 Jahre	4	5,8%
9 Jahre	1	1,4%
10 Jahre	1	1,4%
11 Jahre	1	1,4%

Ein Versuch die medikamentöse Behandlung abzusetzen, wurde frühestens ein Jahr und spätestens 11 Jahre nach dem operativen Eingriff unternommen. Hierbei ist anzumerken, dass die Variable kategorial erfasst wurde, da zumeist der genaue Zeitpunkt nicht aus der Patientenakte ersichtlich war. Im Mittel wurden die Antikonvulsiva  $3,77 \pm 2,44$  Jahre nach der Operation abgesetzt.



## **2. Prädiktoren des epilepsiechirurgischen Outcomes**

Zunächst wurde in der Gesamtgruppe der Patienten untersucht, welche der erfassten Einflussfaktoren das epilepsiechirurgische Outcome determinieren. Dazu wurden vorerst alle Patienten eingeschlossen, deren Daten im Rahmen der Erhebung erfasst wurden. Ob die Patienten die antikonvulsive Medikation postoperativ reduzierten oder absetzen wurde nicht unterschieden.

Die Analyse signifikanter Prädiktoren wurde einerseits für das postoperative Outcome klassifiziert nach Engel Ia (Kapitel C.2.1.) und andererseits für eine mindestens einjährige Anfallsfreiheit des Patienten im postoperativen Verlauf (Kapitel C.2.2.) durchgeführt. Es erfolgte jeweils eine separate Analyse, um sowohl das strenge als auch das gemilderte Kriterium zur Bewertung des epilepsiechirurgischen Erfolgs zu berücksichtigen.

### *2.1. Prädiktoren für epilepsiechirurgisches Outcome nach Engel Ia*

#### *Soziodemografika*

Zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnte der Chi-Quadrat Test keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,762$ ) im epilepsiechirurgischen Outcome nach Engel Ia aufdecken.

Für das Alter des Patienten bei der Operation zeigte sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse kein signifikanter Einfluss ( $p=0,564$ ) auf das postoperative Outcome nach Engel Ia. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einer Temporallappenepilepsie war ebenfalls kein signifikanter Effekt ( $p=0,973$ ) des Alters des Patienten bei der Operation auf ein Engel Ia Outcome nachweisbar.

#### *Klinische Angaben*

Das Alter des Patienten bei der Diagnose der Epilepsie spielte keine Rolle ( $p=0,337$ ) für das Erreichen einer postoperativen Anfallsfreiheit nach Engel Ia.

Die Dauer der Epilepsie vor der Operation, d.h. die Anzahl der Jahre, die nach der Diagnose bis zum epilepsiechirurgischen Eingriff vergingen, konnten gleichermaßen nicht als signifikanter Prädiktor ( $p=0,126$ ) herangezogen werden.

Da der Levene-Test für den Mittelwert der Anfälle pro Monat keine Varianzhomogenität ( $p=0,003$ ) bestätigte, wurde die Signifikanz auf Basis des Welch-Tests interpretiert. Dieser erbrachte den Nachweis eines tendenzartigen Einflusses

( $p_w=0,052$ ) des Mittelwerts der Anfälle pro Monat auf einem gemilderten 10%-Niveau. Entsprechend der Einordnung nach Cohen (1988) ist von einem kleinen Effekt ( $\eta^2=0,011$ ) des monatlichen Mittelwerts der Anfälle auf das Engel Ia Outcome auszugehen. Das logistische Regressionsmodell deutet auf einen negativen Zusammenhang ( $\beta=-0,006$ ;  $\text{Exp}(B)=0,994$ ) zwischen dem Mittelwert der Anfälle pro Monat und der Wahrscheinlichkeit postoperativ komplett anfallsfrei zu sein hin.

Der Effekt verschiedener Aura-Typen auf die postoperative Anfallsfreiheit nach Engel Ia war nicht signifikant ( $p=0,740$ ). Somit korrelierte weder das generelle Auftreten von Auren, noch das Vorliegen epigastrischer, visueller, unspezifischer, psychischer oder sensibler Auren mit der Engel Ia Klassifikation nach der Operation. Ebenso zeigte das präoperative Auftreten generalisiert tonisch-klonischer Anfälle keine Signifikanz ( $p=0,162$ ).

Das Vorliegen des Risikofaktors Fieberkrämpfe zeigte eine Tendenz ( $p=0,053$ ;  $p^*=0,076$ ) mit einem kleinen Effekt ( $\phi=0,113$ ;  $V=0,113$ ) auf das epilepsiechirurgische Outcome nach Engel Ia. Es wird ein negativer Zusammenhang ( $\beta=-0,060$ ;  $\text{Exp}(B)=0,942$ ) mit der Wahrscheinlichkeit für eine Engel Ia Klassifikation vermutet.

Für das Bestehen einer Pharmakoresistenz bestätigte der Chi-Quadrat Test eine signifikante Differenz im Engel Ia Outcome ( $p=0,014$ ;  $p^*=0,021$ ). Auch dieser Effekt ist jedoch eher gering ( $\phi=0,173$ ;  $V=0,173$ ). Das logistische Gesamtmodell impliziert eine positive Korrelation ( $\beta=0,408$ ;  $\text{Exp}(B)=1,503$ ) zwischen pharmakoresistenter Epilepsie und vollkommener postoperativer Anfallsfreiheit.

### *Prächirurgische Diagnostik*

Ein hochsignifikanter Effekt auf die postoperative Anfallsfreiheit des Patienten konnte für die Lokalisierung interiktaler epilepsietypischer Potenziale ( $p=0,008$ ;  $p_F=0,002$ ) gefunden werden. Ob bei einem Patienten keine, regional, multiregional, generalisiert oder unklar verortete Spikes auftraten, zeigte einen schwachen Einfluss ( $\phi=0,219$ ;  $V=0,219$ ) auf das Engel Ia Outcome. Die nachfolgend durchgeführte logistische Regression zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit für ein epilepsiechirurgisches Outcome nach Engel Ia mit multiregional lokalisierten Spikes sinkt ( $\beta=-0,987$ ;  $\text{Exp}(B)=0,373$ ).

Für den Anfallsursprung zeigte sich ein Trend auf dem 10%-Niveau ( $p=0,092$ ;  $p_F=0,03$ ). Die postoperative Klassifikation des Patienten nach Engel Ia differierte

somit zwischen Patienten, die keine, regionale, multiregionale, generalisierte oder unklare Anfälle erlitten. Dem Parameter wurde ein schwacher Effekt ( $\phi=0,166$ ;  $V=0,166$ ) zugeordnet. Die geringste Wahrscheinlichkeit für ein Engel Ia Outcome haben Patienten mit multiregionalen Anfällen ( $\beta=-1,896$ ), gefolgt von Patienten mit unklarem Anfallsursprung ( $\beta=-1,765$ ). Ein regionaler Anfallsursprung hat die vergleichsweise besten Chancen ( $\beta=-0,701$ ), ein Engel Ia Outcome zu erzielen.

Indes zeigte die Anzahl der im Monitoring aufgezeichneten Anfälle keine nennenswerte Korrelation ( $p=0,215$ ) mit dem epilepsiechirurgischen Outcome nach Engel Ia.

Das Outcome zwischen Patienten, die ein invasives Monitoring erhielten und Patienten, bei denen kein invasives Monitoring durchgeführt wurde, unterschied sich nicht signifikant ( $p=0,996$ ).

Auffälligkeiten in der Bildgebung waren ebenso kein signifikanter Prädiktor ( $p=0,846$ ) für ein Engel Ia Outcome.

Überdies war eine Konkordanz der Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik nicht von Bedeutung ( $p=0,711$ ) für eine vollkommene Anfallsfreiheit.

Auch die Seite der epileptogenen Zone (rechts-, links- oder beidseitig) erwies sich als insignifikant ( $p=0,132$ ).

Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,327$ ) bei Vorliegen einer Temporallappenepilepsie.

#### *Medikation (vor und nach der Operation)*

Für die Anzahl der präoperativ verabreichten Antikonvulsiva konnte ein schwacher ( $\eta^2=0,033$ ), jedoch hochsignifikanter ( $p=0,002$ ) Effekt auf das Outcome nachgewiesen werden. Mit steigender Anzahl unmittelbar vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff eingenommener Medikamente wird eine abnehmende Wahrscheinlichkeit ( $\beta=-0,366$ ;  $\text{Exp}(B)=0,696$ ) für ein Engel Ia Outcome prognostiziert.

Zudem korrelierte die Anzahl der nach der Operation bis zum Absetzen der Medikation vergangenen Jahre in der Gesamtgruppe hochsignifikant ( $p_w<0,001$ ) mit einer vollkommenen postoperativen Anfallsfreiheit des Patienten. Es zeigt sich ein Effekt mittlerer Größe ( $\eta^2=0,061$ ) in positiver Richtung ( $\beta=0,246$ ;  $\text{Exp}(B)=1,279$ ), d.h. mit steigender Anzahl der bis zum Absetzen der antikonvulsiven Therapie vergangenen Jahre nimmt die Wahrscheinlichkeit für ein Engel Ia Outcome zu.

Als Prädiktoren ( $p \leq 0,10$ ) eines epilepsiechirurgischen Outcomes nach Engel Ia konnten demnach folgende Faktoren mit den jeweiligen Effektgrößen und der vermuteten Wirkungsrichtung identifiziert werden:

- Mittelwert der Anfälle pro Monat (kleiner, negativer Trend)
- Fieberkrämpfe (kleiner, negativer Trend)
- Pharmakoresistenz (kleiner, positiver Effekt)
- Spiketyphen (kleiner Effekt)
- Anfallsursprung (kleiner Trend)
- Anzahl der präoperativ erhaltenen Antikonvulsiva (kleiner, negativer Effekt)
- Anzahl der nach der Operation bis zum Absetzen der Medikation vergangenen Jahre (mittlerer, positiver Effekt)

## *2.2. Prädiktoren für mindestens einjährige Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf*

### *Soziodemografika*

Das Outcome gemessen als einjährige Anfallsfreiheit im Verlauf unterschied sich signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten ( $p=0,039$ ;  $p^*=0,056$ ). Für das Geschlecht zeigte sich ein kleiner Effekt ( $\phi=-0,131$ ;  $V=0,131$ ). Bei gleicher Anamnese ist die Wahrscheinlichkeit postoperativ ein Jahr anfallsfrei zu werden für Frauen geringer ( $\beta=-0,844$ ;  $\text{Exp}(B)=0,430$ ) als für Männer.

Zwischen dem Erreichen einer mindestens einjährigen postoperativen Anfallsfreiheit und dem Alter des Patienten bei der Operation konnte mithilfe der Varianzanalyse keine signifikante Korrelation ( $p=0,738$ ) gefunden werden. Betrachtet man ausschließlich Patienten mit Temporallappenepilepsie zeigte sich ebenfalls kein Effekt ( $p=0,892$ ) des Alters bei der Operation auf das Erreichen einer einjährigen Anfallsfreiheit nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff.

### *Klinische Angaben*

Auch das Alter des Patienten bei der Diagnose zeigte keine signifikante ( $p=0,136$ ) Korrelation mit einer einjährigen Anfallsfreiheit des Patienten im Verlauf nach der Operation.

Die Dauer der Epilepsie vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff zeigte eine Tendenz zur Signifikanz ( $p=0,052$ ) und einen schwachen Effekt ( $\eta^2=0,015$ ). Eine kürzere Epilepsiedauer steigerte die Wahrscheinlichkeit, nach der Operation mindestens ein Jahr anfallsfrei zu werden ( $\beta=-0,016$ ;  $\text{Exp}(B)=0,985$ ).

Der Mittelwert der Anfälle pro Monat korrelierte nahezu hochsignifikant ( $p=0,012$ ) mit einer einjährigen Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf. Es wird ein geringer ( $\eta^2=0,025$ ) negativer Effekt ( $\beta=-0,004$ ;  $\text{Exp}(B)=0,996$ ) angenommen.

Kein Effekt konnte hingegen für das Auftreten von Auren oder unterschiedliche Typen von Auren ( $p=0,429$ ) attestiert werden.

Das Auftreten generalisiert tonisch-klonischer Anfälle ( $p=0,166$ ) und der Risikofaktor Fieberkrämpfe ( $p=0,174$ ) erwiesen sich im Chi-Quadrat Test ebenfalls als nicht signifikant.

Das Bestehen einer pharmakoresistenten Epilepsie zeigte keine signifikante Korrelation ( $p=0,188$ ) mit einer postoperativen einjährigen Anfallsfreiheit.

### *Prächirurgische Diagnostik*

Für unterschiedliche Spike Regionen ( $p=0,396$ ) konnte kein Effekt festgestellt werden.

Der Anfallsursprung zeigte hingegen einen trendartigen ( $p=0,102$ ;  $p_F=0,100$ ) schwachen ( $\phi=0,176$ ;  $V=0,176$ ) Zusammenhang mit einer einjährigen Anfallsfreiheit des Patienten nach der Operation. Ceteris paribus ist die Wahrscheinlichkeit eine postoperativ einjährige Anfallsfreiheit zu erreichen, für Patienten mit regionalen ( $\beta=-1,308$ ) und unklaren Anfällen ( $\beta=-1,309$ ) am größten. Patienten mit multi-regionalem Anfallsursprung ( $\beta=-,595$ ) haben, unter ansonsten gleichen Prädispositionen, die vergleichsweise geringste Chance auf eine postoperative Anfallsfreiheit von mindestens einem Jahr.

Die Anzahl der im Monitoring aufgezeichneten Anfälle erwies sich indes als insignifikant ( $p=0,280$ ).

Da für die Durchführung eines invasiven Monitorings nur knapp ( $p=0,119$ ) kein Trendeffekt auf die einjährige postoperative Anfallsfreiheit nachgewiesen werden konnte, wurde für eine genauere Beurteilung der Signifikanz die Yate's Korrektur herangezogen. In dem um die Freiheitsgrade bereinigten Wert ( $p^*=0,181$ ) zeigte sich eine deutlichere Abweichung vom geforderten Niveau, weshalb die Variable als Prädiktor ausgeschlossen werden kann.

Eine Auffälligkeit im MRT erwies sich als nicht signifikant ( $p=0,147$ ).

Zur Prognose einer postoperativen einjährigen Anfallsfreiheit im Verlauf kann allerdings die Konkordanz prächirurgischer Diagnoseergebnisse herangezogen werden. Es zeigte sich ein kleiner ( $\phi=-0,134$ ;  $V=0,134$ ) signifikanter Unterschied ( $p=0,034$ ;  $p^*=0,058$ ) zwischen Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne Ergebniskonkordanz. Konkordante Ergebnisse implizierten eine höhere Wahrscheinlichkeit ( $\beta=0,857$ ;  $\text{Exp}(B)=2,355$ ), nach der Operation eine mindestens ein Jahr andauernde Anfallsfreiheit zu erzielen.

Die Seite der epileptogenen Zone ( $p=1,000$ ) sowie das Vorliegen einer TLE ( $p=0,534$ ) korrelierte nicht mit einer einjährigen Anfallsfreiheit.

#### *Medikation (vor und nach der Operation)*

Ein hochsignifikanter Zusammenhang mit einer einjährigen Anfallsfreiheit nach dem operativen Eingriff wurde für die Anzahl der direkt vor der Operation eingenommenen Medikamente ( $p=0,003$ ) und die Anzahl der nach der Epilepsiechirurgie bis zum Absetzen der Antikonvulsiva vergangenen Jahre ( $p=0,002$ ) nachgewiesen. Beide Effekte sind als schwach einzustufen ( $\eta^2=0,037$  bzw.  $0,038$ ). Mit steigender Anzahl der präoperativ eingenommenen Medikamente sinkt die Wahrscheinlichkeit ( $\beta=-0,487$ ;  $\text{Exp}(B)=0,615$ ) einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf, während diese mit der Anzahl der bis zum Absetzversuch vergangenen Jahre steigt ( $\beta=0,566$ ;  $\text{Exp}(B)=1,762$ ).

Zusammenfassend konnten als signifikante Einflussgrößen ( $p\leq 0,10$ ) für eine im postoperativen Verlauf auftretende einjährige Anfallsfreiheit nachfolgende Prädiktoren mit den jeweiligen Effektgrößen und Wirkrichtungen identifiziert werden:

- Geschlecht (kleiner Effekt, negativ für weibliche Patienten)
- Dauer der Epilepsie vor der Operation (kleiner, negativer Trend)
- Mittelwert der Anfälle pro Monat (kleiner, negativer Effekt)
- Anfallsursprung (kleiner Trend)
- Konkordanz der Ergebnisse (kleiner, positiver Effekt)
- Anzahl der direkt vor der Operation eingenommen Antikonvulsiva (kleiner, negativer Effekt)
- Anzahl der Jahre, nach denen die antikonvulsive Behandlung abgesetzt wurde (kleiner, positiver Effekt)

Die nachfolgende Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der statistischen Auswertung für beide epilepsiechirurgische Outcomes nochmals überblicksartig bezüglich Signifikanz und Teststatistik zusammen.

**Tabelle 4: Überblick über statistische Ergebnisse für beide epilepsiechirurgische Outcomes**

	Variable	Engel Ia Outcome		1 Jahr Anfallsfrei	
Patient	Geschlecht	$\chi^2(1)=0,092$ $\chi^2*=0,034$	p= 0,762 p* = 0,853	$\chi^2(1)=4,264$ $\chi^2*=3,645$	p= 0,039 p* = 0,056
	Alter bei OP	F(1,290)= 0,344	p= 0,564	F(1,248)= 0,112	p= 0,738
Klinische Angaben	Alter des Patienten bei Diagnose	F(1,290)= 0,923	p= 0,337	F(1,248)= 2,238	p= 0,136
	Dauer der Epilepsie vor OP in Jahren	F(1,290)= 2,357	p= 0,126	F(1,248)= 3,800	p= 0,052
	Mittelwert der Anfälle pro Monat	F(1,290)= 3,293 F <sub>w</sub> (1;204,06)=3,829	p= 0,071 <b>p<sub>w</sub> = 0,052</b>	F(1,248)= 6,398 F <sub>w</sub> (1;60,67)= 3,578	p= 0,012 <b>p<sub>w</sub> = 0,063</b>
	Typ der Aura	$\chi^2(5)= 2,742$	p= 0,740	$\chi^2(5)= 4,924$ Fisher= 5,193	p= 0,429 p <sub>F</sub> = 0,389
	Auftreten von GTKAs bis zur OP	$\chi^2(1)= 1,959$ $\chi^2*= 1,606$	p= 0,162 p* = 0,205	$\chi^2(1)= 1,918$ $\chi^2*= 1,461$	p= 0,166 p* = 0,227
	Risikofaktor: Fieberkrämpfe	$\chi^2(1)= 3,748$ $\chi^2*= 3,139$	p= 0,053 <b>p* = 0,076</b>	$\chi^2(1)= 1,851$ $\chi^2*= 1,327$	p= 0,174 p* = 0,249
	Pharmakoresistenz	$\chi^2(1)= 5,933$ $\chi^2*= 5,352$	p= 0,014 p* = 0,021	$\chi^2(1)= 1,737$ $\chi^2*= 1,302$	p= 0,188 p* = 0,254
Prächirurgische Diagnostik	Spiketypen	$\chi^2(4)= 13,875$ Fisher= 13,913	p= 0,008 <b>p<sub>F</sub> = 0,002</b>	$\chi^2(4)= 4,072$ Fisher= 4,244	p= 0,396 p <sub>F</sub> = 0,398
	Anfallsursprung	$\chi^2(4)= 7,983$ Fisher= 7,856	p= 0,092 <b>p<sub>F</sub> = 0,073</b>	$\chi^2(4)= 7,732$ Fisher= 7,362	p= 0,102 <b>p<sub>F</sub> = 0,100</b>
	Anzahl aufgezeichneter Anfälle (Monitoring)	F(1,288)= 1,539	p= 0,216	F(1,247)= 1,174	p= 0,280
	Invasives Monitoring	$\chi^2(1)= 0,000$ $\chi^2*= 0,000$	p= 0,996 p* = 1,000	$\chi^2(1)= 2,430$ $\chi^2*= 1,787$	p= 0,119 p* = 0,181
	Läsion im CT/MRT	$\chi^2(1)= 0,038$ $\chi^2*= 0,000$	p= 0,846 p* = 1,000 p <sub>F</sub> = 1,000	$\chi^2(1)= 2,104$ $\chi^2*= 0,688$	p= 0,147 p* = 0,407 p <sub>F</sub> = 0,192
	Konkordanz der Ergebnisse	$\chi^2(1)= 0,137$ $\chi^2*= 0,040$	p= 0,711 p* = 0,842	$\chi^2(1)= 4,493$ $\chi^2*= 3,591$	p= 0,034 <b>p* = 0,058</b>
	Epileptogene Zone	$\chi^2(2)= 4,048$	p= 0,132	$\chi^2(2)= 0,131$ Fisher= 0,078	p= 1,00 p <sub>F</sub> = 1,00
	TLE	$\chi^2(1)= 0,962$ $\chi^2*= 0,729$	p= 0,327 p* = 0,393	$\chi^2(1)= 0,37$ $\chi^2*= 0,203$	p= 0,534 p* = 0,652
	Anzahl präoperativer Antikonvulsiva	F(1,277)= 9,647	<b>p = 0,002</b>	F(1,236)= 9,191	p= 0,003
Medikation	Anzahl Jahre bis Absetzen	F(1,277)= 17,939 F <sub>w</sub> (1;215,72)= 16,847	p < 0,001 <b>p<sub>w</sub> &lt; 0,001</b>	F(1,236)= 9,408 F <sub>w</sub> (1;115,67)= 16,752	p= 0,002 <b>p<sub>w</sub> &lt; 0,001</b>

### **3. Prädiktoren für den Erfolg der postoperativen Medikamentenanpassung**

#### *3.1. Prädiktoren für eine erfolgreiche Medikamentenreduktion*

Neben der Identifikation allgemeiner Faktoren, die das epilepsiechirurgische Outcome determinieren, soll in der vorliegenden Arbeit speziell darauf eingegangen werden unter welchen Bedingungen eine Reduktion der antikonvulsiven Therapie nach der Operation erfolgsversprechend ist. Für die nachfolgende statische Auswertung wurden aus dem Datensatz nur diejenigen Patienten ausgewählt, bei denen nach der Operation die Einnahme von Antikonvulsiva reduziert bzw. abgesetzt wurde. Die Subgruppe beinhaltete 183 Patienten. Bei 58,5% der Patienten war die Reduktion erfolgreich, d.h. die Patienten beklagten nach dem Reduktionsversuch keine weiteren Anfälle. 34,4% der Patienten erlitten jedoch nach der Reduktion ein Anfallsrezidiv. Bei 7,1% der Patienten war mithilfe der Patientenakte keine Aussage über den Erfolg des Reduktionsversuchs möglich. Diese Fälle wurden von weiteren statistischen Analysen ausgeschlossen. Die finale Auswertung basierte somit auf einer Subgruppe von 169 Patienten.

#### *Soziodemografika*

Zwischen Männern und Frauen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,60$ ) im Erfolg des Reduktionsversuchs.

Auf herkömmlichen Signifikanzniveaus konnte auch das Alter des Patienten bei der Operation keinen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,128$ ) mit der Anfallsfreiheit nach der Reduktion der Antikonvulsiva erzielen.

#### *Klinische Angaben*

Das Alter des Patienten bei der Diagnose ( $p=0,392$ ) sowie die Dauer der Epilepsie vor dem resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff ( $p=0,474$ ) erwies sich ebenfalls als insignifikant.

Die im Mittel pro Monat präoperativ aufgetretenen Anfälle korrelierten nicht signifikant ( $p=0,319$ ) mit dem Outcome des Reduktionsversuchs.

Kein signifikanter Unterschied im Erfolg des Reduktionsversuchs ( $p=0,817$ ;  $p_F=0,842$ ) konnte zwischen unterschiedlichen Typen von Auren identifiziert werden.



Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Effekt ( $p=0,835$ ) für das Auftreten von GTKAs vor der Operation.

Als signifikant ( $p=0,008$ ;  $p^*=0,015$ ) für eine andauernde Anfallsfreiheit des Patienten nach der Reduktion der antikonvulsiven Behandlung erwies sich hingegen der Risikofaktor Fieberkrämpfe. Der resultierende Effekt ist allerdings eher als gering einzustufen ( $\phi=-0,202$ ;  $V=0,202$ ). Ein Bestehen von Fieberkrämpfen mildert die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Reduktionsversuchs ( $\beta=-0,997$ ;  $\text{Exp}(B)=0,369$ ).

Die Diagnose einer pharmakoresistenten Epilepsie hing nicht signifikant ( $p=0,427$ ) mit der Anfallsfreiheit des Patienten nach Reduktion der Antikonvulsiva zusammen.

#### *Prächirurgische Diagnostik*

Der Erfolg des Reduktionsversuchs differierte ( $p=0,068$ ;  $p^*=0,052$ ) zwischen Patienten mit unterschiedlichen Spiketyphen. Es zeigte sich ein kleiner Trendeffekt ( $\phi=0,205$ ;  $V=0,205$ ). Das Vorliegen von Spikes im präoperativen EEG wirkte sich negativ ( $\beta=-0,802$ ;  $\text{Exp}(B)=0,448$ ) auf die Wahrscheinlichkeit für eine Anfallsfreiheit nach dem Reduktionsversuch aus.

Für den aufgezeichneten Anfallsursprung ( $p=0,146$ ) sowie die Anzahl der im Monitoring registrierten Anfälle ( $p=0,470$ ) konnte hingegen kein signifikanter Einfluss konstatiert werden.

Überdies war es für das Outcome des Reduktionsversuchs nicht relevant, ob der Patient einem invasiven Monitoring unterzogen wurde oder nicht ( $p=0,388$ ).

Auch eine Läsion im MRT ( $p=0,442$ ) sowie konkordante Ergebnisse epilepsiechirurgischer Diagnostik ( $p=0,916$ ) konnten nicht als Prädiktoren für einen erfolgreichen Reduktionsversuch identifiziert werden.

Ebenso divergierte die Anfallsfreiheit nach Medikamentenreduktion nicht zwischen Patienten mit rechts-, links- oder beidseitiger epileptogener Zone ( $p=1,000$ ). Ob der Patient unter einer Temporallappenepilepsie litt, zeigte für den Erfolg der medikamentösen Reduktion zudem keine Signifikanz ( $p=0,500$ ).

### *Medikation (vor und nach der Operation)*

Wie viele Antikonvulsiva direkt vor der Operation eingenommen wurden stand außerdem in keinem signifikanten Zusammenhang ( $p=0,897$ ) mit einer erfolgreichen postoperativen Reduktion der eingenommenen Antikonvulsiva.

Vielmehr war es jedoch von Bedeutung, nach wie vielen Jahren der Patient einen Absatzversuch unternahm. Diese Größe korrelierte signifikant ( $p=0,016$ ;  $p^*=0,010$ ) mit dem Erfolg des Reduktionsversuchs. Auch wenn der Effekt als schwach zu klassifizieren ist ( $\eta^2=0,034$ ), zeigt sich eine positive Korrelation ( $\beta=1,100$ ;  $\text{Exp}(B)=3,003$ ) mit der Erfolgswahrscheinlichkeit der Reduktion.

Um abschätzen zu können, ob eine Reduktion der antikonvulsiven Behandlung des Patienten mit einem erneuten Auftreten von Anfällen verbunden ist, können demnach folgende Einflussgrößen ( $p \leq 0,10$ ) herangezogen werden:

- Fieberkrämpfe (kleiner, negativer Effekt)
- Spiketypen (kleiner Trend)
- Anzahl der Jahre, nach denen die antikonvulsive Behandlung abgesetzt wurde (kleiner, positiver Effekt)

### *3.2. Prädiktoren für das erfolgreiche Absetzen der Antikonvulsiva*

In der gesamten Patientengruppe unternahmen 69 Patienten einen Versuch die medikamentöse Behandlung nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff vollkommen abzusetzen. Bei 76,8% dieser Patienten traten im Anschluss keine erneuten Anfälle auf, weshalb der Absetzversuch als erfolgreich klassifiziert wurde. Da bei 3 Patienten auf Basis der Akte keine Aussage über den Erfolg oder Misserfolg des Absetzversuchs getroffen werden konnte, wurden diese von weiteren Betrachtungen ausgeschlossen. Die nachfolgende Analyse zur Identifikation potentieller Einflussfaktoren basiert demzufolge auf einer Subgruppe von 66 Patienten.

### *Soziodemografika*

Das Erfolgsergebnis des Absetzversuchs zeigte in einem Chi-Quadrat Test signifikante Unterschiede ( $p=0,095$ ) zwischen Männern und Frauen kleinen Ausmaßes ( $\phi=0,206$ ;  $V=0,206$ ). Nach Korrektur um Freiheitsgrade im Yate's Test konnte das Merkmal Geschlecht jedoch keinen signifikanten Einfluss ( $p^*=0,174$ ) erzielen.

Für das Alter des Patienten bei der Operation zeigte die einfaktorielle Varianzanalyse ebenfalls keine Signifikanz ( $p=0,908$ ).

### *Klinische Angaben*

Das Alter des Patienten bei der Diagnose der Epilepsie ( $p=0,477$ ) sowie die Dauer der Epilepsie vor dem Eingriff ( $p=0,529$ ) erwies sich als nicht signifikant für die Anfallsfreiheit des Patienten nach Absetzen der antikonvulsiven Therapie.

Auch für den Mittelwert der monatlichen präoperativen Anfälle konnte keine signifikante Korrelation ( $p=0,395$ ) mit dem Erfolg des Absetzversuchs identifiziert werden.

Weiterhin divergierte das Outcome des Absetzversuchs nicht signifikant ( $p=0,396$ ) zwischen unterschiedlichen Auren-Typen.

Präoperativ aufgetretene GTKAs wiesen zudem keine signifikante Korrelation ( $p=0,805$ ) mit dem Erfolg des Absetzversuchs auf.

Ausschlaggebend für die Güte des Absetzversuchs war hingegen der Risikofaktor Fieberkrämpfe ( $p=0,002$ ;  $p^*=0,068$ ;  $p_F=0,042$ ) mit nahezu mittlerer Effektstärke ( $\phi=0,283$ ;  $V=0,283$ ). Patienten, die die medikamentöse Epilepsiebehandlung absetzten und unter Fieberkrämpfen litten, hatten eine geringere Chance auf Anfallsfreiheit nach Absetzen der Therapie ( $\beta=-2,193$ ;  $\text{Exp}(B)=0,123$ ).

Zwischen Patienten mit oder ohne Pharmakoresistenz bestanden hingegen keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,290$ ) in der Anfallsfreiheit nach Absetzen der Antikonvulsiva.

### *Prächirurgische Diagnostik*

Das Outcome des Absetzversuchs divergierte nicht signifikant zwischen unterschiedlichen Regionen von Spikes ( $p=0,340$ ) oder unterschiedlichen Regionen des Anfallsursprungs ( $p=0,479$ ).

Für die Anzahl im Monitoring aufgezeichneter Anfälle konnte kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,314$ ) mit einem erfolgreichen Absetzen der antikonvulsiven Behandlung identifiziert werden.

Ein ebensolches Ergebnis zeigte sich im Chi-Quadrat Test für die Durchführung eines invasiven Monitorings. Ob ein Patient ein invasives Monitoring hatte oder nicht, korrelierte nicht signifikant ( $p=0,249$ ) mit der Anfallsfreiheit des Patienten nach Absetzen der Antikonvulsiva.

Ob ein auffälliges MRT als Prädiktor für einen erfolgreichen Absetzversuch herangezogen werden kann, konnte für die Subgruppe der Patienten mit Absetzversuch auf Basis der Daten nicht berechnet werden. Alle Patienten, die die Medikation komplett absetzten, wiesen eine Läsion im MRT auf. Zur statistischen Auswertung mangelt es daher an einer Vergleichsgruppe.

Konkordante Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit als nicht signifikant ( $p=0,838$ ).

Da in der 2x2 Kreuztabelle zur Überprüfung der epileptogenen Zone auf Signifikanz nicht alle erwarteten Zellhäufigkeiten größer als 5 waren, wurde zur Beurteilung neben dem Chi-Quadrat Test ( $p=0,110$ ) der exaktere Fisher-Test herangezogen. Dieser zeigte einen Trend zu signifikanten Unterschieden ( $p=0,073$ ) im Erfolg des Absetzversuchs zwischen Patienten mit einer rechts-, links- oder beidseitig verorteten epileptogenen Zone. Der Effekt war von nahezu mittlerer Stärke ( $\phi=0,259$ ;  $V=0,259$ ). Eine linksseitige Lokalisierung der epileptogenen Zone hat einen positiven Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit des Absetzversuchs ( $\beta=1,980$ ;  $\text{Exp}(B)=7,239$ ). Bei 42% der Patienten mit Absetzversuch war die epileptogene Zone linksseitig verortet.

Das Vorliegen einer Temporallappenepilepsie konnte hingegen nicht als signifikanter Prädiktor ( $p=0,192$ ) für eine bestehende Anfallsfreiheit des Patienten nach Absetzen der antikonvulsiven Medikation identifiziert werden.

#### *Medikation (vor und nach der Operation)*

Die ANOVA wies weder für die Anzahl der vor der Operation eingenommenen Medikamente ( $p=0,544$ ) noch für die Anzahl der bis zum Absetzen vergangenen Jahre ( $p=0,386$ ) signifikante Werte aus.

Um Aussagen über die Erfolgchance eines Absetzens der medikamentösen Behandlung treffen zu können, dienen daher lediglich die nachfolgenden Parameter:

- Fieberkrämpfe (nahezu mittlerer, negativer Effekt)
- Seite der epileptogenen Zone (nahezu mittlerer Trend)

Tabelle 5 stellt die Ergebnisse der statistischen Tests für die Patientensubgruppe mit Reduktions- und Absetzversuch vergleichend gegenüber.

**Tabelle 5: Statistische Ergebnisse für Patienten mit Reduktions- vs. Absetzversuch**

	Variable	Erfolgreiche Reduktion		Erfolgreiches Absetzen	
Patient	Geschlecht	$\chi^2(1) = 0,275$ $\chi^2* = 0,133$	p= 0,600 p* = 0,715	$\chi^2(1) = 2,790$ $\chi^2* = 1,851$	p= 0,095 p* = 0,174
	Alter bei OP	F(1,168)= 2,344	p= 0,128	F(1,64)= 0,014	p= 0,908
Klinische Angaben	Alter des Patienten bei Diagnose	F(1,168)= 0,736	p= 0,392	F(1,64)= 0,511	p= 0,477
	Dauer der Epilepsie vor OP in Jahren	F(1,168)= 0,515	p= 0,474	F(1,64)= 0,400	p= 0,529
	Mittelwert der Anfälle pro Monat	F(1,168)= 0,998 F <sub>w</sub> (1;69,08)= 0,645	p= 0,319 p <sub>w</sub> = 0,425	F(1,64)= 0,734 F <sub>w</sub> (1;20,17)= 0,849	p= 0,395 p <sub>w</sub> = 0,368
	Typ der Aura	$\chi^2(5) = 2,224$ Fisher= 2,142	p= 0,817 p <sub>F</sub> = 0,842	$\chi^2(5) = 5,168$ Fisher= 5,843	p= 0,396 p <sub>F</sub> = 0,259
	Auftreten von GTKAs bis zur OP	$\chi^2(1) = 0,043$ $\chi^2* = 0,001$	p= 0,835 p* = 0,981	$\chi^2(1) = 0,061$ $\chi^2* = 0,000$	p= 1,000 p* = 1,000
	Risikofaktor: Fieberkrämpfe	$\chi^2(1) = 6,969$ $\chi^2* = 5,899$	p= 0,008 <b>p* = 0,015</b>	$\chi^2(1) = 5,285$ $\chi^2* = 3,330$	p= 0,022 <b>p* = 0,042</b>
	Pharmakoresistenz	$\chi^2(1) = 0,630$ $\chi^2* = 0,364$	p= 0,427 p* = 0,546	$\chi^2(1) = 1,121$ $\chi^2* = 0,553$	p= 0,290 p* = 0,457
	Spiketyphen	$\chi^2(3) = 7,132$ Fisher= 6,896	p= 0,068 <b>p<sub>F</sub> = 0,052</b>	$\chi^2(3) = 3,357$ Fisher= 3,322	p= 0,340 p <sub>F</sub> = 0,415
Prächirurgische Diagnostik	Anfallsursprung	$\chi^2(3) = 5,383$	p= 0,146	$\chi^2(3) = 2,478$ Fisher= 2,564	p= 0,479 p <sub>F</sub> = 0,422
	Anzahl aufgezeichneter Anfälle (Monitoring)	F(1,168)= 0,002	p= 0,966	F(1,64)= 1,032	p= 0,314
	Invasives Monitoring	$\chi^2(1) = 0,746$ $\chi^2* = 0,404$	p= 0,388 p* = 0,525	$\chi^2(1) = 1,328$ $\chi^2* = 0,322$	p= 0,249 p* = 0,571
	Läsion im CT/MRT	$\chi^2(1) = 0,592$ $\chi^2* = 0,000$	p= 0,442 p* = 1,000 p <sub>F</sub> = 1,000	Konstante	Konstante
	Konkordanz der Ergebnisse	$\chi^2(1) = 0,011$ $\chi^2* = 0,000$	p= 0,916 p* = 1,000	$\chi^2(1) = 0,042$ $\chi^2* = 0,000$	p= 0,838 p* = 1,000
	Epileptogene Zone	$\chi^2(2) = 1,509$ Fisher= 1,592	p= 0,470 p <sub>F</sub> = 0,453	$\chi^2(2) = 4,417$ Fisher= 4,896	p= 0,110 <b>p<sub>F</sub> = 0,073</b>
	TLE	$\chi^2(1) = 0,777$ $\chi^2* = 0,500$	p= 0,378 p* = 0,479	$\chi^2(1) = 1,706$ $\chi^2* = 0,940$	p= 0,192 p* = 0,332
	Anzahl präoperativer Antikonvulsiva	F(1,168)= 0,017	p= 0,897	F(1,64)= 0,372	p= 0,544
Medikation	Anzahl Jahre bis Absetzen	F(1,168)= 5,962 F <sub>w</sub> (1;154,44)= 6,744	p= 0,016 <b>p<sub>w</sub> = 0,010</b>	F(1,64)= 0,762	p= 0,762

#### 4. Überblick über bisherige Ergebnisse

Zur überblicksartigen Veranschaulichung der vorangegangenen Ergebnisse zeigt Tabelle 6 die signifikanten Einflussgrößen (✓) und Trends (~).

**Tabelle 6: Zusammenfassung der signifikanten Prädiktoren und Trends**

	Engel Ia	1 Jahr Anfallsfrei	Reduktionserfolg
Geschlecht		✓	
Alter bei OP			
Alter des Patienten bei Diagnose			
Dauer der Epilepsie vor OP in Jahren		~	
Mittelwert der Anfälle pro Monat	~	✓	
Typ der Aura			
Auftreten von GTKAs bis zur OP			
Risikofaktor: Fieberkrämpfe	~		✓
Pharmakoresistenz	✓		
Spiketypen	✓		~
Anfallsursprung	~	~	
Anzahl aufgezeichneter Anfälle (Monitoring)			
Invasives Monitoring			
Läsion im MRT/CT			
Konkordanz der Ergebnisse		✓	
Epileptogene Zone			
TLE			
Anzahl Antikonvulsiva vor OP	✓	✓	
Jahre bis zum Absetzen der Antikonvulsiva	✓	✓	✓

#### 5. Prognosemodelle zur Vorhersage des epilepsiechirurgischen Outcomes mit und ohne Medikamentenreduktion

Auf Basis der vorangegangenen Ergebnisse wurde eine logistische Regressionsanalyse mit multiplen unabhängigen Einflussgrößen durchgeführt. Dazu wurden in das Modell die vorab als signifikant eingestuften Prädiktoren aufgenommen. Nachfolgend werden unterschiedliche Modelle präsentiert, die die Eintrittswahrscheinlichkeit des epilepsiechirurgischen Outcomes nach Engel Ia (Kapitel C.5.1.), einer im postoperativen Verlauf mindestens einjährigen Anfallsfreiheit (Kapitel C.5.2.) oder eines erfolgreichen Reduktionsversuchs (Kapitel C.5.3.) kalkulierbar machen.

##### 5.1. Prognose eines epilepsiechirurgischen Outcomes nach Engel Ia

Das eingangs aufgestellte logistische Modell beinhaltetete alle mittels einfaktorieller Varianzanalyse sowie im Chi-Quadrat Test als (näherungsweise) signifikant identifizierten Parameter. Obwohl das Modell nach Cohen (1992) einen mittelstarken

Effekt (Nagelkerkes  $R^2=0,116$ ;  $f=0,362$ ) erreicht und als Ganzes signifikant ( $\chi^2(6)=25,203$ ;  $p<0,001$ ) ist, ist einer Vielzahl der integrierten Parameter kein signifikanter Erklärungsgehalt immanent. Lediglich das Vorliegen von multiregionalen Spikes ( $p=0,004$ ) erweist sich innerhalb des Modells als signifikante unabhängige Variable. Da sich die Aussagekraft des Modells durch Einschluss der insignifikanten Variablen allerdings erhöht, soll das detaillierte Modell (0) ebenfalls Erwähnung finden.

Mit der Einschluss-Methode wurde der Logit des Regressionsmodells berechnet:

$$z_0 = 0,909 - 0,293 \cdot \text{Anzahl Med}_{pre} - 0,187 \cdot \text{Anfälle}_{multiregional} - 0,910 \\ \cdot \text{Spikes}_{multiregional} - 0,370 \cdot \text{Fieberkrämpfe} - 0,005 \cdot \text{MW Anfälle}_{Monat}$$

Das logistische Regressionsmodell (0) kann durch Einsetzen des Logits  $z_0$  für einen Patienten auf Basis von fünf Prädiktoren die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer vollkommenen postoperativen Anfallsfreiheit nach Engel Ia angegeben.

$$P(\text{Engel Ia}) = \frac{1}{1 + e^{-(z_0)}}$$

Die Modellprognose stimmt in 63,9% der Fälle mit den tatsächlichen Outcomes überein. Es werden 64,1% der Engel Ia Patienten und 63,8% der Patienten, die kein Engel Ia erreichen konnten, mit dem Ausgangsmodell (0) korrekt klassifiziert.

Einem Patienten mit regionalen ETPs ( $\text{Spikes}_{multiregional}=0$ ), welcher präoperativ drei Antikonvulsiva einnahm ( $\text{Anzahl Med}_{pre}=3$ ), einen regionalen Anfallsursprung hat ( $\text{Anfälle}_{multiregional}=0$ ), nicht unter dem Risikofaktor Fieberkrämpfe leidet ( $\text{Fieberkrämpfe}=0$ ) und im Mittel 20 präoperative Anfälle pro Monat hatte ( $\text{MW Anfälle}=20$ ), wird mit dem Ausgangsmodell eine 48,25%ige Wahrscheinlichkeit vorhergesagt, ein Engel Ia Outcome zu erreichen.

Allgemein lässt sich festhalten:

Bei einer Lokalisierung der interiktalen epilepsietypischen Potenziale in multiplen Regionen, nimmt die relative Wahrscheinlichkeit für ein Engel Ia Outcome um 59,8% ( $\text{Exp}(B)=0,402$ ;  $p=0,004$ ) ab.

Jedes zusätzlich vor der Operation eingenommene Antikonvulsivum senkt ceteris paribus die relative Wahrscheinlichkeit für Engel Ia um 25,4% ( $\text{Exp}(B)=0,746$ ;  $p=0,232$ ).

Die relative Wahrscheinlichkeit Engel Ia zu erreichen, sinkt bei multiregionalem Anfallsursprung um 17,1% ( $\text{Exp}(B)=0,829$ ;  $p=0,697$ ).

Leidet der Patient unter Fieberkrämpfen, so ist seine relative Wahrscheinlichkeit für ein Engel Ia Outcome unter sonst gleichen Umständen um 30,9% schlechter ( $\text{Exp}(B)=0,691$ ;  $p=0,316$ ) als die eines Patienten ohne den Risikofaktor Fieberkrämpfe.

Indes sinkt mit jedem zusätzlichen präoperativen Anfall im monatlichen Mittel die relative Wahrscheinlichkeit, das bestmögliche operative Outcome zu erlangen um 0,5% ( $\text{Exp}(B)=0,995$ ;  $p=0,129$ ).

Bei der Interpretation der genannten Faktoren ist jedoch Vorsicht geboten, da die einzelnen Variablen keinen signifikanten Erklärungsgehalt aufweisen.

Aufgrund der Insignifikanz der einzelnen Parameter im eingangs formulierten Modell (0) wird nachfolgend ein reduziertes Gesamtmodell mit ähnlich hoher Aussagekraft betrachtet, welches lediglich auf zwei signifikanten Variablen fußt.

Die Methode Vorwärtsauswahl (WALD) liefert ein logistisches Modell (1), welches einerseits als Gesamtmodell hochsignifikant ( $\chi^2(2)=20,400$ ;  $p<0,001$ ) ist, andererseits ausschließlich unabhängige Variablen mit einem signifikanten Erklärungsgehalt beinhaltet. Das  $R^2$  nach Nagelkerke beträgt 0,095, was einem mittleren Effekt nach Cohen ( $f=0,32$ ) entspricht.

Der Logit des Regressionsmodells lautet:

$$z_1 = 0,888 - 0,421 \cdot \text{Anzahl Med}_{pre} - 0,950 \cdot \text{Spikes}_{multiregional}$$

Durch Einsetzen des Logits  $z_1$  in das nachfolgende logistische Regressionsmodell (1) kann für einen Patienten die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer vollkommenen postoperativen Anfallsfreiheit nach Engel Ia wie folgt angegeben werden:

$$\begin{aligned} P(\text{Engel Ia}) &= \frac{1}{1 + e^{-(z_1)}} \\ &= \frac{1}{1 + e^{-(0,888 - 0,421 \cdot \text{Anzahl Med}_{pre} - 0,950 \cdot \text{Spikes}_{multiregional})}} \end{aligned}$$



Multiregional lokalisierte Spikes ( $p=0,002$ ) und die Anzahl der vor der Operation eingenommenen Antikonvulsiva ( $p=0,011$ ) weisen in dem Modell einen signifikanten Einfluss auf das epilepsiechirurgische Outcome nach Engel Ia auf.

Mithilfe des logistischen Regressionsmodells (1) wurden im vorliegenden Datensatz 51,7% der Patienten, die kein Engel Ia erreichten, sowie 74,2% der Patienten, die Engel Ia erreichten, richtig klassifiziert. Dies entspricht einer korrekten Gesamtklassifikation in 62,1% der Fälle.

Ein Patient bei dem keine multiregionalen Spikes vorliegen ( $\text{Spikes}_{\text{multiregional}}=0$ ) und der vor der Operation zwei Antikonvulsiva einnahm ( $\text{Anzahl Med}_{\text{pre}}=2$ ) hat eine 61,47%ige Wahrscheinlichkeit, ein Engel Ia Outcome zu erreichen.

Allgemein lässt sich festhalten:

Werden bei einem Patienten die interiktalen epilepsietypischen Potenziale in multiplen Regionen lokalisiert, so nimmt ceteris paribus die relative Wahrscheinlichkeit für ein Engel Ia Outcome um 61,3% ( $\text{Exp}(B)=0,387$ ) ab.

Die Anzahl der präoperativ eingenommenen Antikonvulsiva hat ebenfalls einen negativen Effekt auf das epilepsiechirurgische Outcome. Mit jedem zusätzlich vor der Operation eingenommenem Medikament sinkt ceteris paribus die relative Wahrscheinlichkeit für eine Engel Ia Klassifikation um 34,4% ( $\text{Exp}(B)=0,656$ ).

## 5.2. *Prognose einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf*

Mithilfe der Vorwärtsmethode (Wald) wurde unter Einbezug der vorab als signifikant identifizierten Prädiktoren ein logistisches Regressionsmodell (2) zur Prognose der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient im postoperativen Verlauf eine mindestens ein Jahr andauernde Anfallsfreiheit erreichen kann, formuliert.

Sowohl das Gesamtmodell ( $\chi^2(3)=16,667$ ;  $p=0,001$ ) als auch die drei unabhängigen Variablen des Modells sind signifikant. Das Modell hat einen mittleren Effekt (Nagelkerkes  $R^2=0,086$ ;  $f=0,307$ ).

Der Logit des Regressionsmodells lautet:

$$z_2 = 2,054 - 0,581 \cdot Med_{pre} + 818 \cdot Konkordanz - 0,007 \cdot MW \text{ Anfälle}_{Monat}$$

Für das epilepsiechirurgische Outcome im Sinne einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit des Patienten spielen sowohl die Anzahl der direkt vor der Operation eingenommenen Antikonvulsiva ( $p=0,009$ ) als auch der Mittelwert der Anfälle pro Monat ( $p=0,040$ ) eine signifikante Rolle. Überdies erweist sich die Konkordanz der Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik ( $p=0,054$ ) als signifikanter Prädiktor zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit.

Zur Ermittlung dieser Wahrscheinlichkeit kommt folgendes logistisches Regressionsmodell (2) zum Einsatz:

$$P(\text{mind. 1 Jahr Anfallsfrei}) = \frac{1}{1 + e^{-(2,054 - 0,581 \cdot Med_{pre} + 818 \cdot Konkordanz - 0,007 \cdot MW \text{ Anfälle}_{Monat})}}$$

Dementsprechend erreicht beispielweise ein Patient, der vor der Operation ein Antikonvulsivum einnahm ( $Med_{pre}=1$ ), dessen Diagnostikergebnisse konkordant waren ( $Konkordanz=1$ ) und der im Schnitt monatlich 10 Anfälle hatte ( $MW \text{ Anfälle}=10$ ) zu 90,21% eine im postoperativen Verlauf mindestens ein Jahr andauernde Anfallsfreiheit.

Das Modell ermöglicht eine korrekte Vorhersage in 80,2% der Fälle, wobei anzumerken ist, dass die richtig vorhergesagte Anzahl von Patienten mit einjähriger Anfallsfreiheit (98,9%) deutlich höher ist, als die adäquate Vorhersage des Nicht-Ereichens einer einjährigen Anfallsfreiheit (4,3%).

Generell lassen sich folgende Informationen gewinnen:

Konkordante Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik steigern die relative Wahrscheinlichkeit eines Patienten eine einjährige Anfallsfreiheit nach der Operation zu erreichen um 126,6% ( $\text{Exp}(B)=2,266$ ). Die relative Wahrscheinlichkeit für eine einjährige Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf nimmt mit jedem präoperativ zusätzlich eingenommenen Medikament ceteris paribus um 44,1% ( $\text{Exp}(B)=0,559$ ) ab. Mit steigendem Mittelwert der Anfälle pro Monat sinkt die relative Wahrscheinlichkeit für eine einjährige Anfallsfreiheit nach der Operation um 0,7% pro zusätzlichem Anfall ( $\text{Exp}(B)=0,993$ ).

### 5.3. Prognose einer erfolgreichen postoperativen Medikamentenreduktion

Speziell für die Patienten, die nach der Operation die Einnahme der Antikonvulsiva bzw. der verordneten Tagesdosis reduzierten, wurde unter Einbezug der zuvor als signifikant bestätigten Einflussgrößen eine logistische Regression zur Vorhersage der Erfolgswahrscheinlichkeit des Reduktionsversuchs durchgeführt. Das Modell prognostiziert, wie wahrscheinlich es ist, dass der Patient nach dem Reduktionsversuch anfallsfrei bleibt.

Mithilfe der Vorwärtsmethode (Wald) wurde ein hochsignifikantes logistisches Regressionsmodell ( $\chi^2(2)=20,502$ ;  $p<0,001$ ) ermittelt, welches in 66,5% der Fälle die Patienten korrekt einordnet. Dabei wurden 87,4% der Patienten, bei denen die Reduktion scheiterte und 48,1% der Patienten, bei denen nach der Reduktion keine erneuten Anfälle registriert wurden, mithilfe des Modells korrekt klassifiziert. Das Modell hat eine mittlere bis starke Aussagekraft (Nagelkerkes  $R^2=0,128$ ;  $f=0,383$ ).

Der Logit des Modells kann folgendermaßen aufgestellt werden:

$$z_{3a} = -0,067 + 0,304 \cdot \text{Absetzen}_{\text{Jahre}} - 0,900 \cdot \text{Fieberkrämpfe}$$

Die Jahre bis zum Absetzen der Medikation ( $p<0,001$ ) sowie das Auftreten von Fieberkrämpfen ( $p=0,040$ ) haben einen signifikanten Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit des Reduktionsversuchs.

Zur Ermittlung dieser Wahrscheinlichkeit dient das nachfolgende logistische Regressionsmodell (3a):

$$P(\text{Reduktion erfolgreich}) = \frac{1}{1 + e^{-( -0,067 + 0,304 \cdot \text{Absetzen}_{\text{Jahre}} - 0,900 \cdot \text{Fieberkrämpfe )}}$$

Ein Patient ohne Fieberkrämpfe (Fieberkrämpfe=0), der beispielweise die Medikation vier Jahre nach der Operation absetzt ( $\text{Absetzen}_{\text{Jahre}}=4$ ), hat eine prognostizierte Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Reduktion von 75,93%.

Allgemein trifft das Modell folgende Annahme:

Mit jedem Jahr, welches nach der Operation bis zum Absetzen der Medikation vergeht, steigt die relative Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Reduktionsversuchs um 35,5% ( $\text{Exp}(B)=1,355$ ). Patienten mit Fieberkrämpfen haben ceteris paribus eine um 59,3% ( $\text{Exp}(B)=0,407$ ) geringere Wahrscheinlichkeit, den Reduktionsversuch ohne erneute Anfälle zu überstehen, als Patienten ohne Vorliegen dieses Risikofaktors.

Mithilfe der Einschluss-Methode wurde ein zweites alternatives Modell (3b) entwickelt, welches die zeitliche Komponente des Reduktionsversuchs außer Acht lässt. Auch wenn das Gesamtmodell in sich signifikant ( $\chi^2(2)=6,277$ ;  $p=0,043$ ) ist, liefert es jedoch einen vergleichsweise geringeren Erklärungsgehalt als das vorangegangene Modell (3a). Die Prognose hat nur eine kleine bis mittlere Güte (Nagelkerkes  $R^2=0,041$ ;  $f=0,207$ ).

Insgesamt kann für 59,1% der Patienten der Erfolg des Reduktionsversuchs korrekt vorhergesagt werden. Patienten, die nach der Reduktion Anfallsrezidive erleiden, werden in 43,2% der Fälle richtig zugeordnet. Die Prognose für Patienten mit erfolgreichem Reduktionsversuch stimmt hingegen in 73,1% der Fälle mit den tatsächlichen Daten überein.

Der Logit des Modells kann folgendermaßen aufgestellt werden:

$$z_{3b} = 0,369 - 0,590 \text{ Spikes}_{\text{multiregional}} - 0,611 \cdot \text{Fieberkrämpfe}$$

Zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit dient das nachfolgende logistische Regressionsmodell (3b):

$$P(\text{Reduktion erfolgreich}) = \frac{1}{1 + e^{-(0,369 - 0,590 \text{ Spikes}_{\text{multiregional}} - 0,611 \cdot \text{Fieberkrämpfe})}}$$

Für einen Patienten mit multiregionalen Spikes ( $\text{Spikes}_{\text{multiregional}}=1$ ) und ohne Fieberkrämpfe ( $\text{Fieberkrämpfe}=0$ ) prognostiziert das Modell eine 44,5%ige Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche postoperative Reduktion der Antikonvulsiva.

Treten ETPs in multiplen Regionen auf, sinkt die relative Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Reduktionsversuchs um 44,6% ( $\text{Exp}(B)=0,554$ ;  $p=0,076$ ). Das Vorliegen des Risikofaktors Fieberkrämpfe senkt ceteris paribus die relative Wahrscheinlichkeit, den Reduktionsversuch ohne erneute Anfälle zu überstehen, um 45,7% ( $\text{Exp}(B)=0,543$ ;  $p=0,132$ ).

Da die inkludierten Modellparameter für sich genommen keinen signifikanten Erklärungsgehalt liefern, ist die obige Interpretation allerdings nur eingeschränkt anwendbar.

## D. Diskussion

### 1. Zwischenfazit: Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte retrospektiv die postoperative Anfallsfreiheit von 292 Patienten mit einem resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff zwischen 1998 und 2015. 45,2% erreichten bei der zuletzt wahrgenommenen Follow-Up Untersuchung eine komplette Anfallsfreiheit nach Engel Ia. Eine mindestens einjährige postoperative Anfallsfreiheit wurde von 67,8% der Patienten erzielt.

Als signifikante Prädiktoren für ein Engel Ia Outcome konnten das Vorliegen einer Pharmakoresistenz, regionale Spikes, eine geringe Anzahl präoperativ eingenommener Antikonvulsiva sowie eine längere Dauer bis zum postoperativen Absetzen der medikamentösen Therapie identifiziert werden. Ein Trend zeigte sich für einen geringen Mittelwert der monatlichen Anfälle vor der Operation, einen regionalen Anfallsursprung sowie das Vorliegen des Risikofaktors Fieberkrämpfe.

Prädiktoren für eine einjährige postoperative Anfallsfreiheit waren das Geschlecht, der Mittelwert der präoperativen Anfälle pro Monat, konkordante Ergebnisse im MRT und EEG, die Anzahl der vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff eingenommenen Antikonvulsiva sowie die bis zum postoperativen Absetzen der Antikonvulsiva vergangenen Jahre. Ein Trend zeigte sich für einen regionalen Anfallsursprung und die Dauer der Epilepsie vor der OP.

Für einen Reduktions-/Absetzerfolg war der Risikofaktor Fieberkrämpfe ein signifikanter Prädiktor. Ein Trend wurde für regional auftretende ETPs und eine linksseitige Verortung der epileptogenen Zone nachgewiesen.

### 2. Prädiktoren des epilepsiechirurgischen Outcomes

#### Soziodemografika

In der vorliegenden Studie erwies sich das *Geschlecht* des Patienten lediglich für die Prognose einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf als signifikant. Für die Vorhersage eines epilepsiechirurgischen Outcomes nach Engel Ia konnte kein signifikanter Einfluss bestätigt werden.

Das Resultat der vorliegenden Untersuchung stützt die bisher bestehenden empirischen Ergebnisse. Ein systematischer Überblick über relevante Vorstudien befindet sich im Anhang (Tabelle 7, Kapitel G.1.).

Eine Vielzahl von Studien identifizierte keinen Unterschied im epilepsiechirurgischen Outcome zwischen männlichen und weiblichen Patienten, wobei die Definition der Güte des Outcomes zwischen den Autoren variierte.

Die Studien von Asadi-Pooya et al. (2016a, b) sowie Jennum et al. (1993) differenzierten zur Evaluation des operativen Eingriffs zwischen anfallsfreien Patienten und Patienten mit Rezidiv. Prevedello et al. (2000) legten das Klassifikationsschema nach Engel zugrunde. Holmes et al. (1997, 2000a) teilten hingegen das operative Outcome in drei Kategorien ein und unterschieden zwischen postoperativer Anfallsfreiheit sowie einer Verringerung der Anfälle um mehr bzw. weniger als 75%. Die Autoren zeigen durchweg, dass sich die postoperative Anfallsfreiheit zwischen männlichen und weiblichen Patienten nicht signifikant unterscheidet. Lediglich die Studie von Liu et al. (2018) ergab signifikante Unterschiede in der Anfallsfreiheit zwischen Männern und Frauen. Sie zeigten einen signifikanten Effekt des Geschlechts für ein Wiederkehren der Anfälle innerhalb der ersten 12 Monate nach der Operation. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass weibliche Patienten eine geringere Chance haben, im postoperativen Verlauf eine mindestens ein Jahr andauernde Anfallsfreiheit zu erzielen und unterstützt somit die vorigen Ergebnisse.

Das *Alter zum Zeitpunkt der Operation* hing in der vorliegenden Studie nicht signifikant mit dem Ergebnis des operativen Eingriffs zusammen. Es konnte weder eine Relevanz für eine vollkommene (Engel Ia) noch für eine einjährige postoperative Anfallsfreiheit bestätigt werden.

Der aktuelle Forschungsstand zu diesem Einflussfaktor liefert widersprüchliche Befunde, wobei das Ergebnis dieser Arbeit eine Vielzahl von Studien bekräftigt. Während Barba et al. (2005) bei Patienten mit posteriorer Epilepsie keinen Effekt des Alters zum Zeitpunkt der Operation feststellten, zeigten Jennum et al. (1993) ein ähnliches Ergebnis für Patienten mit fokaler Epilepsie. Holmes et al. (2000a) bestätigten diese Annahmen und Smyth et al. (2007) demonstrierten dies für eine Patientengruppe bestehend aus Kindern und Jugendlichen mit invasivem Monitoring. Auch die Studie von Wyllie et al. (1998) zeigte beim Vergleich zwischen Kindern und Jugendlichen keinen Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Operation auf das postoperative Outcome.

In der Studie von Goldstein et al. (1996) konnte jedoch ein Trend für einen positiven Einfluss eines jüngeren Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Operation aufgezeigt werden. Die Autoren untersuchten eine pädiatrische Kohorte von 33 Kindern mit Temporallappenepilepsie. Dies lässt die Schlussfolgerung erahnen, dass das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation womöglich speziell für Patienten mit einer Temporallappenepilepsie oder Kinder eine signifikante Rolle spielt. Betrachtet man die untersuchten Patientengruppen der Studien, die nahelegen, dass ein höheres Alter bei Operation zu einem schlechteren Outcome führt, kann diese Vermutung empirisch untermauert werden. Sowohl Jeong et al. (1999) als auch Panigrahi et al. (2015) fokussierten sich in ihren Studien auf Patienten mit TLE. Auch Prevedello et al. (2000) und Srikiyvilakul et al. (2011) analysierten ausschließlich Patienten mit dem neuropathologischen Befund einer mesialen temporalen Sklerose. Lediglich Morris et al. (1998) untersuchten Patienten mit Epilepsie und Gangliogliom und stützten sich somit nicht primär auf Patienten mit TLE. Da die vorliegende Studie sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne TLE inkludiert, kann das Alter bei Operation nicht zur Prognose der postoperativen Anfallsfreiheit im vorliegenden Datensatz dienen. Wie existierende Studien zeigen, ist dieser Prädiktor allerdings insbesondere für Patienten mit TLE von Relevanz für das epilepsiechirurgische Outcome. Eine Subgruppenanalyse mit TLE-Patienten in der vorliegenden Arbeit konnte diese Annahme allerdings nicht untermauern. Auch damit konnte kein signifikanter Effekt des Alters des Patienten bei der Operation auf das epilepsiechirurgische Outcome belegt werden. Vermutlich liegt dies darin begründet, dass das betrachtete Patientenkollektiv eine sehr große Spannweite aufwies, während sich bestehende Studien auf eine bestimmte Altersgruppe fokussieren. Hinsichtlich der Wirkungsrichtung zeigte die Meta-Analyse von Harward et al. (2018), dass die Durchführung des epilepsiechirurgischen Eingriffs bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind ein besseres Outcome erzielt, als die Operation bei älteren Patienten. Téllez-Zenteno et al. (2012) belegten, dass ab einem Alter von 30 Jahren die Erfolgsrate für eine postoperative Anfallsfreiheit signifikant abnimmt.

### Klinische Angaben

Für das *Alter des Patienten bei Diagnose* konnte weder ein signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome nach Engel Ia noch mit einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit nachgewiesen werden.



Diese Erkenntnis ist konform mit den Ergebnissen von Barba et al. (2005), Holmes et al. (1997, 2000a), Prevedello et al. (2000) und Smyth et al. (2007), die allesamt keinen signifikanten Effekt belegen konnten.

Einige Studien legen dennoch einen signifikanten Einfluss des Alters bei Diagnose der Epilepsie nahe. Die Studien von Goldstein et al. (1996) sowie Liava et al. (2014) bezogen sich jedoch ausschließlich auf an Epilepsie erkrankte Kinder und demonstrierten, dass ein jüngeres Alter bei Anfallsausbruch positiv mit dem operativen Outcome korreliert. Binder et al. (2008) liefern diese Erkenntnis für Patienten mit OLE, wohingegen die Signifikanz der Variable bei Patienten mit TLE von Jayalakshmi et al. (2016) bestätigt werden konnte. Daher wird vermutet, dass das Alter des Patienten bei Ausbruch der Anfälle lediglich für bestimmte Epilepsieformen oder Patienten im Kinder- und Jugendalter relevant sein könnte.

Für die *Dauer der Epilepsie* vor dem chirurgischen Eingriff zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ein negativer Trendeffekt für eine mindestens einjährige postoperative Anfallsfreiheit. Für das epilepsiechirurgische Outcome nach Engel Ia konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Bisherige Studien liefern widersprüchliche Resultate. Die Studien von Asadi-Pooya et al. (2016a, b), Holmes et al. (1997, 2000a) und Jennum et al. (1993) zeigten keinen Effekt der Epilepsiedauer auf eine Anfallsfreiheit des Patienten nach der OP und werden somit von dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit bestätigt. Auch Lowe et al. (2010) konnten keine Signifikanz des Parameters für ein postoperatives Outcome gemäß der Engel Klassifikation aufdecken.

Die Mehrheit der Studien (Arya et al. 2016; Binder et al. 2008; Erba et al. 1992; Jeong et al. 1999; Kogias et al. 2017; Liava et al. 2012; Liu et al. 2018; Morris et al. 1998, Pinheiro-Martins et al. 2012; Prevedello et al. 2000; Radhakrishnan et al. 2016a; Téllez-Zenteno et al. 2012; Wang et al. 2016) zeigte allerdings eine signifikant positive Korrelation zwischen einer kürzeren Epilepsiedauer und einem erfolgreichen Outcome der Operation. Einige dieser Autoren klassifizieren das epilepsiechirurgische Outcome analog zur vorliegenden Studie nach Engel, weshalb die Abweichungen in den Ergebnissen nicht durch Unterschiede in der Definition des Outcomes erklärt werden können.

Binder et al. (2008) betrachteten eine Patientengruppe mit OLE. Kogias et al. (2017) wählten einen kleinen Kreis von Patienten mit fokaler Epilepsie, der keine

Läsion im 3T-MRT aufwies und daher einem invasiven Video-EEG-Monitoring unterzogen wurde. Liava et al. (2012) argumentierten auf Signifikanz vor dem Hintergrund einer pädiatrischen Kohorte mit extratemporaler, pharmakoresistenter Epilepsie. Morris et al. (1998) untersuchten Patienten mit Epilepsie und Gangliogliom und die Ergebnisse von Prevedello et al. (2000) fußten auf einer Patientengruppe mit Frontallappenepilepsie. Da in den Studien mit Evaluation des Outcomes nach Engel Ia unterschiedliche Patientengruppen analysiert wurden, lässt sich nicht schlussfolgern, dass die Epilepsiedauer nur für bestimmte Epilepsieformen von Relevanz ist. Möglicherweise liegen die Unterschiede in der Beschreibung des Outcomes begründet. Beispielsweise wählen Arya et al. (2016) ILAE 1 als relevante Zielgröße, während Jeong et al. (1999) auch das Auftreten von Auren zur Anfallsfreiheit hinzurechnen. Außerdem führten die Studien, die der Epilepsiedauer eine Signifikanz für das epilepsiechirurgische Outcome zuschreiben, zu variablen Resultaten darüber, ab welchem Zeitraum die Erkrankungsdauer relevant ist. Während Jayalakshmi et al. (2016) einen hochsignifikant negativen Einfluss einer Epilepsiedauer von mehr als 10 Jahren nachwiesen, zeigten Shan et al. (2018) das Vorliegen eines negativen Effekts bereits ab einem Jahr. Die Studie von Radhakrishnan et al. (2016b, 2018a) ordnet sich in der Mitte ein und zeigt eine signifikante Verschlechterung des Outcomes ab mehr als 5 oder 6,6 Jahren Erkrankung. Da in die vorliegende Arbeit Patienten mit einer Epilepsiedauer zwischen 0 und 56 Jahren einbezogen wurden, könnte diese Spannweite und die damit einhergehende Heterogenität der analysierten Patientengruppe überdies zu einer Abweichung der Ergebnisse von bestehenden empirischen Befunden beigetragen haben.

Der *Mittelwert der Anfälle pro Monat* erreicht in der vorliegenden Arbeit eine hochsignifikante Korrelation mit dem operativen Ergebnis einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit. Weiterhin zeigt sich ein trendartiger Effekt für das postoperative Outcome nach Engel Ia.

Dieses Resultat untermauert die Ergebnisse bereits existierender Studien. Arya et al. (2016) belegten beispielsweise, dass tägliche Anfälle das epilepsiechirurgische Outcome einer pädiatrischen Kohorte signifikant verschlechtern. Auch Goldstein et al. (1996) fanden in ihrer Studie mit an Temporallappenepilepsie erkrankten Kindern einen negativen Einfluss täglicher präoperativer Anfälle. Das Ergebnis von

Smyth et al. (2007) bewies ebenfalls einen Trend für eine hohe präoperative Anfallsfrequenz.

Einige Studien zeigten allerdings keinen signifikanten Einfluss der Anfallsfrequenz auf das epilepsiechirurgische Outcome. In ihren Studien mit Patienten mit pharmakoresistenter mesialer TLE oder nicht-läsioneller Epilepsie wiesen Asadi-Pooya et al. (2016a, b) keine Signifikanz für den Mittelwert der Anfälle nach. Barba et al. (2005) bestätigten dies für Patienten, die unter einer posterior lokalisierten Epilepsie leiden. Diese Abweichung zur vorliegenden Arbeit kann damit erklärt werden, dass in der vorliegenden Analyse auch das gemilderte Signifikanzniveau von 10% als Trendeffekt zugelassen wurde. Für das epilepsiechirurgische Outcome nach Engel Ia zeigte sich für die ausgewählte Patientengruppe nur ein Trend. Ein lediglich trendartiger Einfluss auf dem gemilderten Signifikanzniveau wird ebenfalls durch Smyth et al. (2007) nachgewiesen. Weiterhin bezogen sich die vorab genannten Studien wiederum auf ausgewählte Epilepsieformen, während der vorliegende Datensatz aus Patienten mit einer vielfältigeren Ätiologie bestand, was zusätzlich einen Bias in den Ergebnissen begünstigt.

Unterschiedliche *Typen von Auren* konnten in der vorliegenden Studie nicht als signifikanter Prädiktor, weder für eine mindestens einjährige postoperative Anfallsfreiheit noch für ein Engel Ia Outcome, identifiziert werden.

Ein Blick in die bestehende Forschungsliteratur bestätigt diese Erkenntnis. Für den Vergleich der Ergebnisse ist allerdings wichtig zu erwähnen, dass mitunter erhebliche Differenzen bezüglich der analysierten Typen von Auren vorherrschen. In der vorliegenden Arbeit wurde unterschieden, ob der Patienten unter speziellen Typen von Auren (epigastrisch, unspezifisch, psychisch, sensibel, visuell) litt oder ob keine Auren vorlagen. Radhakrishnan et al. (2018b) und Asadi-Pooya et al. (2016b) untersuchten zwar keine speziellen Auren-Typen, zeigten jedoch, dass das bloße Auftreten von Auren keinen signifikanten Mehrwert zur Abschätzung der postoperativen Anfallsfreiheit liefert. Dies ist konkordant mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Konträr dazu demonstrierten Sarkis et al. (2012) jedoch einen negativen Effekt präoperativer Auren für Patienten mit einem multilobaren epilepsiechirurgischen Eingriff.

Die vorliegende Untersuchung zeigte keinen Effekt visueller Auren und bestärkt somit Jobst et al. (2010), nach deren Ergebnissen visuelle Auren die Anfallsfreiheit

nicht signifikant beeinträchtigen. Widerlegt wird das Ergebnis von Davis et al. (2012), welche für epigastrische Auren einen signifikanten Effekt auf das postoperative Outcome nachweisen konnten. Die Autoren zeigten, dass im Temporallappen auftretende Auren negativ mit dem Outcome des epilepsiechirurgischen Eingriffs korrelierten. Die Abweichung zur vorliegenden Arbeit mag darin begründet liegen, dass die Autoren nicht isoliert epigastrische Auren untersuchten, sondern weitere Auren zuließen, die im Temporallappen verortet werden können. Die Studie von Davis et al. (2012) basiert überdies nur auf der Subgruppe von Patienten mit OLE, während die vorliegende Studie ein heterogeneres Patientenkollektiv betrachtete. Für weitere Auren-Typen, die in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden, zeigen bisherige Befunde interessante weitere Ansatzpunkte. Asadi-Pooya et al. (2017b) bewiesen, dass olfaktorische Auren keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Epilepsiechirurgie ausüben. Signifikante Verschlechterungen des postoperativen Outcomes konnten indes für selten vorkommende Auratypen (Adam et al. 1996), auditive Auren (Asadi-Pooya et al. 2017a; Radhakrishnan et al. 2018b) und vertiginöse Auren (Radhakrishnan et al. 2018b) nachgewiesen werden. Da diese Typen von Auren in der vorliegenden Studie nicht analysiert wurden, lässt sich hierzu keine vergleichende Aussage treffen.

Kritisch hinterfragt werden muss allerdings das insignifikante Ergebnis *sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfälle vor der Operation*. In der vorliegenden Studie nahm diese Variable in keiner statischen Analyse signifikante Werte an. Zahlreiche frühere Studien zeigen jedoch einen signifikanten, teilweise sogar hochsignifikanten, negativen Wirkzusammenhang mit dem postoperativen Outcome. Asadi-Pooya et al. (2016a) bestätigten, dass das Auftreten tonisch-klonischer Anfälle im Jahr vor OP und deren zeitliche Nähe zu dem operativen Eingriff (Asadi-Pooya et al. 2016c) negativ mit dessen Outcome für Patienten mit MTS-TLE korreliert. Eine weitere Studie von Asadi-Pooya (2016b) belegte jedoch, dass präoperative tonisch-klonische Anfälle nicht als signifikanter Prädiktor für das epilepsiechirurgische Outcome bei Patienten mit nicht-läsioneller Epilepsie dienen kann. In letztgenannter Untersuchung merkten die Autoren daher an, dass die Signifikanz tonisch-klonischer Anfälle für die postoperative Anfallsfreiheit bezüglich unterschiedlicher Typen von TLE (z.B. nicht-läsionell vs. mesial) divergiert. Vor diesem

Hintergrund erscheint das insignifikante Resultat der vorliegenden Arbeit nachvollziehbar, da die Ätiologie der in die Studie einbezogenen Patienten differiert und somit die Signifikanz des Prädiktors für ein heterogenes Patientenkollektiv nicht untermauert werden kann.

Das epilepsiechirurgische Outcome klassifiziert nach Engel Ia unterschied sich in der vorliegenden Arbeit zwischen Patienten mit und ohne den Risikofaktor *Fieberkrämpfe*. Es zeigte sich eine Tendenz auf dem gemilderten 10% Signifikanzniveau. Für das Erreichen einer mindestens einjährigen postoperativen Anfallsfreiheit konnte die Signifikanz des Faktors allerdings nicht reproduziert werden.

Das Resultat dieser Arbeit bekräftigt zahlreiche Studien, welche Fieberkrämpfe als signifikante Einflussgröße auf einen postoperativen Krankheitsverlauf identifizieren (Asadi-Pooya et al. 2016b; Capraz et al. 2015; Holmes et al. 1997; Kuzniecky et al. 1993; Salanova et al. 1994; Tonini et al. 2004). Lediglich die Studie von Asadi-Pooya et al. (2016a) konnte keine Signifikanz nachweisen. Eine fehlende Signifikanz des Faktors ist darauf zurückzuführen, dass die Untersuchungsgruppe ausschließlich aus Patienten mit pharmakoresistenter MTS-TLE bestand und der Faktor vermutlich in dieser Subgruppe keinen Prognosegehalt aufweist.

Das epilepsiechirurgische Outcome gemäß Engel Ia differierte in der vorliegenden Arbeit zwischen Patienten mit oder ohne *Pharmakoresistenz*. Die Ergebnisse zeigen jedoch keinen signifikanten Effekt der Pharmakoresistenz auf eine mindestens einjährige Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf.

In Vorstudien wurde das Vorliegen einer Pharmakoresistenz nicht als Prädiktor für den Erfolg des epilepsiechirurgischen Outcomes herangezogen. Dies mag darin begründet liegen, dass das untersuchte Patientenkollektiv zumeist ausschließlich aus pharmakoresistenten Patienten bestand (z.B. Asadi-Pooya et al. 2016a, 2016b, 2016c, 2017b; Di Gennaro et al. 2012, 2013, 2015a; Harward et al. 2018; Jayalakshmi et al. 2016; Liava et al. 2012, 2014; Losurdo et al. 2014; Menon et al. 2012; Radhakrishnan et al. 2018a, 2018b; Ravat et al. 2016; Roessler et al. 2018; Schiller et al. 2000; Shah et al. 2019; Tonini et al. 2004), da dies eine Voraussetzung für eine Epilepsiechirurgie darstellt. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch 25,7% Patienten ohne bestehende Pharmakoresistenz operiert, da neben der Epilepsie wei-

tere Indikationen für einen resektiven Eingriff vorlagen. Das bessere epilepsiechirurgische Outcome nach Engel Ia lässt sich folglich damit begründen, dass die Patienten nicht primär zur kurativen Behandlung der Epilepsie operiert wurden, sondern Tumore, Kavernome oder arteriovenöse Malformationen den Ausschlag für den operativen Eingriff gaben.

### Prächirurgische Diagnostik

Die verschiedenen Regionen, in denen die epilepsietypischen Potenziale bei den Patienten lokalisiert waren, zeigten eine Relevanz für das Outcome des operativen Eingriffs. Die vollkommene Anfallsfreiheit nach Engel Ia divergierte signifikant zwischen Patienten mit regionalen, multiregionalen, generalisierten, unklaren und keinen ETPs. Eine multiregionale Lokalisierung der *Spikes* korrelierte negativ mit dem Engel Ia Outcome.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit untermauert die Erkenntnisse von Schulz et al. (2000), die für lokalisierte ETPs und den Typ iktaler Muster einen signifikanten Effekt auf das postchirurgische Outcome bestätigen konnten. Sie identifizierten für regionale *Spikes* einen positiven Effekt auf das Outcome. Auch Sylaja et al. (2004) zeigten, dass regionale ETPs positiv mit einem guten epilepsiechirurgischen Outcome für Patienten mit anteriorer temporaler Lobektomie korrelieren. Worrell et al. (2002) demonstrierten zudem, dass sich fokale iktale  $\beta$ -Muster positiv auf die Anfallsfreiheit auswirken. Ipsilaterale epilepsietypische Potenziale im präoperativen EEG erreichten in der Studie von Elsharkawy et al. (2008) ebenfalls einen signifikant positiven Zusammenhang mit dem Engel Ia Outcome. Lediglich in der Meta-Analyse von Tonini et al. (2004) konnte für interiktale *Spikes* kein signifikanter Einfluss auf die Anfallsfreiheit nach der Operation bestätigt werden. Dies mag darin begründet liegen, dass die zugrundeliegende Klassifikation der *Spikes* teilweise erheblich divergiert. Während einige Autoren die Lokalisierung der *Spikes* im Vergleich zur epileptogenen Zone untersuchen, ordnet die vorliegende Arbeit die *Spikes* nach regionalem bzw. multiregionalem Auftreten ein.

Zwischen Patienten mit regionalem, multiregionalem oder unklarem *Anfallsursprung* zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ein trendartiger Unterschied im epilepsiechirurgischen Outcome in Form von Engel Ia sowie einer mindestens einjährigen postoperativen Anfallsfreiheit. Es konnte eine negative Korrelation der

beiden Outcomes bei Patienten mit multiregionalem Anfallsursprung nachgewiesen werden.

Ähnliche Resultate finden sich beispielweise in der Studie von Liu et al. (2018). Überdies bewiesen Goldstein et al. (1996) einen negativen Einfluss generalisierter motorischer Anfälle (partiell sekundär generalisierte/myoklonische Anfälle oder infantile Spasmen). Radhakrishnan et al. (2016a, b) bestätigten eine negative Korrelation mit dem Outcome des operativen Eingriffs für sekundär generalisierte Anfälle. Auch Morris et al. (1998) konstatierten, dass zwischen generalisierten Anfällen und dem operativen Ergebnis eine negative Korrelation besteht. In einer Meta-Analyse zeigten Shan et al. (2018), dass fokale verglichen mit sekundär generalisierten Anfällen zu einem signifikant schlechteren Outcome führen. Smyth et al. (2007) bezogen sich auf die Anzahl der zugrundeliegenden Anfallstypen und wiesen nach, dass ein Vorliegen multipler Anfallsformen auf eine schlechtere Anfallsfreiheit nach der Operation hindeutet.

Die Studien von Asadi-Pooya et al. (2016b), Barba et al. (2005) und Prevedello et al. (2000) widersprechen diesen Befunden und zeigen keine Unterschiede im Outcome bezogen auf den Anfallstyp. Erklärt werden können diese divergierenden Resultate durch die in den Studien unterschiedlich verwendete Semiologie. Die mangelnde Übereinstimmung in der verwendeten Anfallsklassifikation liegt begründet in den von der ILAE neu veröffentlichten Richtlinien.

Die *Anzahl im Monitoring aufgezeichneter Anfälle* korrelierte in der vorliegenden Arbeit weder mit dem epilepsiechirurgischen Outcome nach Engel Ia noch mit einer postoperativ einjährigen Anfallsfreiheit.

In bisherigen Forschungen wurde dieser Prädiktor nur selten untersucht. Nur eine der in dieser Arbeit inkludierten Studien analysierte den Faktor und wies auf eine signifikante Korrelation mit dem operativen Outcome hin (Shi et al. 2018). Die Abweichungen in den Ergebnissen lassen sich allerdings damit begründen, dass in der Studie von Shi et al. (2018) zur Beurteilung des epilepsiechirurgischen Outcomes die ILAE 1 Klassifikation zugrunde gelegt wurde. Überdies fußte die Studie auf einer homogenen Gruppe von Patienten mit Epilepsie im posterioren Kortex sowie ausgewählten Operationstechniken (Kortektomie, Lobektomie, multilobare Resektion), was mit der Heterogenität der vorliegenden Studie nicht vergleichbar ist.

Zur Aufzeichnung des Anfallsursprungs ist die Durchführung eines EEGs unabdingbar (Kovac et al. 2017). Teilweise ist zur genauen Eingrenzung des Anfallsursprungs ein *invasives Monitoring* notwendig, bei dem Elektroden operativ intrakraniell implantiert werden. In der vorliegenden Arbeit konnte zwischen Patienten, die ein invasives Monitoring durchführten und Patienten, die an dieser Methode nicht teilnahmen, kein Unterschied gefunden werden. Der Parameter zeigte sich über alle Untersuchungsgruppen hinweg sowohl für eine Engel Ia Klassifikation als auch für eine einjährige Anfallsfreiheit im Verlauf nicht relevant. Dies ist konform mit den Erkenntnissen von Lopez-Gonzalez et al. (2012), die keinen signifikanten Effekt invasiver EEG-Ableitungen auf das Engel Ia Outcome feststellen konnten. Ebenfalls bestärkt wird die Studie von Chapman et al. (2005), die zwischen Patienten mit oder ohne Einsatz invasiver subduraler Elektroden keinen Unterschied in der Anfallsfreiheit finden konnten.

Ramantani et al. (2013) zeigten jedoch, dass eine Inklusion dieser Methode zur Bestimmung des Resektionsvolumens mit der Anfallsfreiheit korreliert. Ein invasives EEG stellt sich als eine der besten Optionen für die Erreichung von Anfallsfreiheit bei einer pharmakoresistenten Epilepsie heraus (Toth et al. 2019) und hat seit Beginn des 19. Jahrhunderts erhebliche Fortschritte im diagnostischen Prozess, beispielsweise Grundlagen zum pathophysiologischen Verständnis des epileptogenen Gewebes, generiert (Reif et al. 2016). Das invasive EEG gilt daher als essentielles Verfahren zur Bewertung und Auswahl von Patienten für die Epilepsiechirurgie (Vakharia et al. 2018). Allerdings zeigten Tonini et al. (2004), dass die Durchführung eines intrakraniellen Monitorings das epilepsiechirurgische Outcome negativ beeinflusst. Jeha et al. (2006) bestätigten, dass die Nutzung eines invasiven Monitorings Anfallsrezidive innerhalb von zwei Jahren nach der Operation begünstigt. Ein gutes Outcome nach zwei Jahren für Patienten ohne invasives Monitoring in der prächirurgischen Diagnostik wird ebenfalls von Armon et al. (1996) identifiziert. Die Abweichungen der Erkenntnisse können mitunter darin begründet liegen, dass die Akkuratheit der Diagnostik in Bezug auf die zugrundeliegende Ätiologie teilweise erheblich divergiert (Kobulashvili et al. 2018). Weiterhin liegt die Vermutung nahe, dass ein invasives Monitoring in der prächirurgischen Diagnostik speziell bei komplizierteren Fällen eingesetzt wird, bei denen sich die Lokalisierung der epileptogenen Zone mithilfe nicht-invasiver Verfahren als problematisch erweist.



Das epilepsiechirurgische Outcome unterschied sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant zwischen Patienten mit vs. ohne *Auffälligkeit im MRT*. Sowohl für die Beurteilung gemäß der Engel Klassifikation als auch für eine einjährige Anfallsfreiheit nach der Operation konnte keine Signifikanz gefunden werden.

Dieses Ergebnis widerspricht der in bisherigen Forschungsergebnissen vorherrschenden Meinung, dass das Auffinden einer Läsion im MRT das postoperative Outcome positiv beeinflusst. Beispielsweise zeigten zahlreiche Studien (Adam et al. 1996; Berkovic et al. 1995; Pinheiro-Martins et al. 2012; Radhakrishnan et al. 2018a; Ryvlin/Rheims 2016; Téllez-Zenteno et al. 2012; Xu et al. 2018), dass ein unauffälliges MRT negativ mit dem postoperativen Outcome zusammenhängt. Dieses Ergebnis ist nachvollziehbar, da ein im MRT identifizierter und somit eingrenzbarer epileptogener Herd leichter zu entfernen ist und sich eine komplette Resektion des epileptogenen Gewebes positiv auf eine postoperative Anfallsfreiheit auswirkt (Almubarak et al. 2014; Barba et al. 2005; Capraz et al. 2015; Choi et al. 2018; Duchnowny et al. 1998; Garcia et al. 1994; Goldstein et al. 1996; Hanáková et al. 2014; Harward et al. 2018; Hwang et al. 2018; Jeong et al. 1999; Li et al. 1997; Liava et al. 2012, 2014; Lorenzo et al. 1995; Losurdo et al. 2014; O'Dwyer et al. 2019; Paolicchi et al. 2000; Pinheiro-Martins et al. 2012; Radhakrishnan et al. 1998, 2016a; Roessler et al. 2018; Rossi et al. 1994; Shan et al. 2018; Shi et al. 2018; Sinclair et al. 2005; Tonini et al. 2004; Yun et al. 2006). Das Ausmaß der Resektion ist dabei entscheidend. Je mehr des krankheitserregenden Gewebes entfernt wird, desto höher ist die Chance auf Anfallsfreiheit (Awad et al. 1991; Bonney et al. 2016; O'Brien et al. 2000). Limitierte Resektionen führen folglich zu einem schlechteren Outcome (Blume et al. 1991; Di Gennaro et al. 2013; Ravat et al. 2016; Sarkis et al. 2012).

Deutlich weniger Studien liefern ein konträres Ergebnis und deklarierten die MRT-Befunde als bedeutungslos für die Erfolgsprognose der Epilepsiechirurgie (Hwang et al. 2018; Jennum et al. 1993; Jobst et al. 2010; Krucoff et al. 2017; Lee et al. 2005; Swartz et al. 1992). Da in der vorliegenden Arbeit nur 4 Patienten eine unauffällige Bildgebung hatten, ist eine sinnvolle Aussage auf Basis der durchgeführten Analysen kaum möglich. Möglicherweise spielt die Art der zugrundeliegenden Läsion und die Art des MRTs (1,5 vs. 3T) hier eine Rolle. Die Bedeutung der Bildgebung und die Abweichung von den Ergebnissen früherer Studien wird daher in einer anschließenden Doktorarbeit weiter untersucht.

Die vorliegende Arbeit zeigte keinen Einfluss *konkordanter Ergebnisse* auf ein Engel Ia Outcome, aber auf das gemilderte Kriterium einer mindestens einjährigen Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf. Eine Ergebniskonkordanz lag vor, wenn die Ergebnisse von MRT und EEG übereinstimmten, d.h. sowohl ETPs im EEG als auch eine Läsion in der gleichen Hirnregion im MRT aufgezeichnet wurden.

Zahlreiche Studien attestieren dem Faktor ebenfalls einen positiven Effekt auf den Erfolg der Operation (z.B. Daniel et al. 2007). Lee et al. (2005) fanden heraus, dass die Konkordanz von drei oder mehr Diagnosetools das Outcome des Patienten signifikant verbessert. Einen hochsignifikanten positiven Einfluss der Konkordanz von MEG/iEEG bewiesen Almubarak et al. (2014). Gilliam et al (1997b) untermauerten den positiven Einfluss der Konkordanz von MRT und iEEG. Tonini et al. (2004) zeigten hierfür ebenfalls einen positiven Wirkzusammenhang. Arya et al. (2016) wiesen einem konkordanten iEEG ebenfalls einen signifikant positiven Effekt zu. Bei vorliegender Kongruenz elektrophysiologischer Daten wurde ein besseres Outcome in der Studie von Krucoff et al. (2017) identifiziert. Die Studie von Chandra et al. (2014) zeigte, dass die Signifikanz des Zusammenhangs konkordanter Ergebnisse des FDG-PET und iSPECT mit dem neurochirurgischen Outcome von der Art der Epilepsie abhängt. Für eine extratemporale Epilepsie bestätigten die Autoren eine hochsignifikante positive Korrelation, für eine temporale Epilepsie konnte die Konkordanz jedoch keine Signifikanz erreichen.

Auch wenn vorab genannte Studien ebenfalls das Outcome gemäß der Engel Klassifikation evaluieren, kann der insignifikante Wert dadurch erklärt werden, dass in den Studien jeweils unterschiedliche prächirurgische Diagnosetools auf Konkordanz untersucht wurden. Der Einbezug unterschiedlicher Methoden in den Studien macht eine vergleichende Analyse der Ergebnisse nahezu unmöglich. Weiterhin sollte festgehalten werden, dass die Signifikanz der Konkordanz prächirurgischer Diagnostik ebenfalls von der Art der Epilepsie abhängig ist (Chandra et al. 2014).

Die hohen Erfolgsraten von bis zu 80% anfallsfreien Patienten nach epilepsiechirurgischen Eingriffen am Temporallappen (Ryvlin/Rheims 2016) deuten auf eine positive Korrelation zwischen einer *Temporallappenepilepsie* und dem operativen Outcome hin. Ein signifikanter Einfluss der Temporallappenepilepsie kann in der vorliegenden Untersuchung allerdings für keine der analysierten Patientengruppen und Outcomes nachgewiesen werden. Möglicherweise liegt dieses Ergebnis darin

begründet, dass alle Patienten mit TLE als eine homogene Gruppe analysiert wurden. Frühere Studien konnten zeigen, dass sich das Outcome bei mesiotemporalen vs. temporolateralen und läsionellen vs. nicht-läsionellen Temporallappenepilepsien unterscheidet (Asadi-Pooya et al. 2016a, b, c). Eine weitere Erklärung für die abweichenden Befunde könnte sein, dass bei den Patienten mit TLE vielfältige Operationsarten eingesetzt werden. Josephson et al. (2013) untersuchten in ihrer Meta-Analyse 1203 TLE-Patienten und zeigten, dass sich das epilepsiechirurgische Outcome nach der Engel Klassifikation signifikant bezüglich der Art der Operation unterschied. Patienten, die eine anteriore temporale Lobektomie (ATL) hatten, zeigten signifikant bessere Ergebnisse im Outcome als Patienten mit einer selektiven Amygdalahippokampektomie (SAH). Daher liegt der Schluss nahe, dass nicht allein das Vorliegen einer Temporallappenepilepsie das Outcome determiniert, sondern vielmehr damit zusammenhängende Faktoren (z.B. unterschiedliche Formen, Operationsarten) ausschlaggebend für eine postoperative Anfallsfreiheit sind.

Die *Seite der epileptogenen Zone* (links-, rechts-, beidseitig) konnte in dieser Arbeit ebenfalls keine Signifikanz erreichen. Weder das Outcome nach Engel Ia noch eine mindestens einjährige Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf wurden durch die epileptogene Zone determiniert.

Während die vorliegende Arbeit die Studie von Barba et al. (2005) bestätigt, die zeigt, dass sowohl das Ausmaß als auch die lokalisierte Seite der epileptogenen Zone keine Relevanz für das epilepsiechirurgische Outcome besitzen, kommen andere Studien (Capraz et al. 2015; Liu et al. 2018) zu einem widerlegenden Schluss. Capraz et al. (2015) zeigten, dass eine links-temporal lokalisierte epileptogene Zone einen positiven Zusammenhang mit dem Outcome aufweist. Auch Liu et al. (2018) konnten für die Seite der epileptogenen Zone einen signifikanten Effekt auf das Outcome nachweisen. Sie betrachteten hierzu, ob eine Anfallsremission innerhalb von 12 Monaten, 12-36 Monaten oder später als 36 Monate nach der Operation auftrat. Da sowohl Barba et al. (2005) als auch Capraz et al. (2015) das epilepsiechirurgische Outcome nach der Engel Klassifikation einteilten, können die divergierenden Befunde nicht in der Definition der Zielgröße begründet liegen. Während Barba et al. (2005) Patienten mit posteriorer Epilepsie analysierten, fußte die Studie

von Capraz et al. (2015) auf Patienten mit MTS-TLE. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Lokalisation der epileptogenen Zone und deren Einfluss auf das Outcome mit der zugrundeliegenden Epilepsieform zusammenhängt.

### Medikation

Für die Gesamtgruppe der Patienten erwies sich die *Anzahl der unmittelbar vor der Operation eingenommener Antikonvulsiva* als signifikant. Die Analyse zeigte eine negative Korrelation des Prädiktors mit dem epilepsiechirurgischen Ergebnis. Mit der Anzahl der präoperativ eingenommenen Medikamente sank sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein Engel Ia Outcome als auch die Wahrscheinlichkeit nach der Operation eine im Verlauf mindestens einjährige Anfallsfreiheit zu erreichen.

Dieses Ergebnis unterstützt die Studie von Arya et al. (2016), welche in einer pädiatrischen Kohorte für die Anzahl präoperativ fehlgeschlagener Antikonvulsiva einen negativen Einfluss auf das ILAE 1 Outcome feststellen konnten. Jehi et al. (2012) wiesen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der präoperativ eingenommenen Medikamente und dem Auftreten von Anfallsrezidiven nach.

### **3. Prädiktoren zur Beurteilung des postoperativen Reduktions- bzw. Absetzversuchs**

Durch die detaillierte Erfassung der medikamentösen Therapie nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff war es in der vorliegenden Untersuchung möglich, Einflussgrößen zu identifizieren, die den Erfolg der postoperativen Reduktion bzw. des Absetzens der Antikonvulsiva bestimmen. Ein erfolgreicher Reduktions- oder Absetzversuch war dabei definiert als andauernde Anfallsfreiheit nach Anpassung der Medikation.

### Soziodemografika

Der Erfolg des Reduktions-/Absetzversuchs divergierte in der vorliegenden Untersuchung nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Dieses Ergebnis geht konform mit bisherigen Befunden, die das *Geschlecht* ebenfalls als insignifikant für eine postoperative Anfallsfreiheit des Patienten nach dem Absetzen der antikonvulsiven Therapie einordnen (Kim et al. 2005; Zhang et al. 2018).

Weitere empirische Befunde thematisieren die Relevanz des *Alters des Patienten bei der Operation*. Einige Autoren (Al-Kaylani et al. 2007; Kim et al. 2005) konnten nachweisen, dass ein jüngeres Alter bei Operation positiv mit der Anfallsfreiheit nach Absetzen oder Reduktion der Antikonvulsiva zusammenhängt. In der Untersuchung von Ladino et al. (2014) zeigte sich für Patienten, die beim operativen Eingriff jünger als 30 Jahre waren, eine positive Wirkung auf den Erfolg des Absetzens der antikonvulsiven Therapie. Rathore et al. (2011) hingegen bestätigten einen signifikanten Einfluss für Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation 30 Jahre oder älter waren. Die bestehenden empirischen Resultate sind ambivalent. Choi et al. (2019) untersuchten eine Kohorte Kinder und Jugendlicher mit FCD Typ I, II und IIIa und konnten nicht bestätigen, dass das Alter bei der Operation für eine erfolgreiche Reduktion der postoperativen medikamentösen Behandlung ausschlaggebend ist. Weiterhin zeigten Zhang et al. (2018), dass bei Patienten mit nicht-neoplastischer pharmakoresistenter Epilepsie ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Alter beim operativen Eingriff und der Anfallsfreiheit nach dem Absetzversuch besteht. Die vorliegende Arbeit untermauert dieses Ergebnis. Abweichungen von signifikanten Befunden mögen darin begründet liegen, dass der vorliegende Datensatz Patienten im Alter zwischen 9 und 66 Jahren beinhaltete. Das Alter beim epilepsiechirurgischen Eingriff betrug durchschnittlich 36,21 Jahre. Da die Studie von Ladino et al. (2014) lediglich einen signifikanten Effekt für Patienten im Alter von 30 Jahren oder jünger attestiert, erklärt die Heterogenität der vorliegenden Patientengruppe die nicht-signifikanten Werte des Parameters.

### Klinische Angaben

Die vorliegende Arbeit ist konform mit dem derzeitigen Forschungsstand, der dem *Alter bei Ausbruch der Epilepsie* keine signifikanten Auswirkungen auf den Erfolg der Medikamentenreduktion beimisst (z.B. Al-Kaylani et al. 2007; Kim et al. 2005; Rathore et al. 2011; Zhang et al. 2018).

Für Patienten mit Reduktions- und Absetzversuch konnte überdies kein signifikanter Zusammenhang der Anfallsfreiheit nach Medikamentenreduktion/-absetzen mit der *Dauer der Epilepsie* festgestellt werden. Bestehende empirische Befunde liefern diskrepante Resultate. Rathore et al. (2009, 2011) bestätigten für Patienten mit mesialer TLE, dass eine Epilepsiedauer von mehr als 20 Jahren Anfallsrezidive

nach Absetzen der antikonvulsiven Therapie begünstigt. Kim et al. (2005) analysierten Patienten mit einer temporalen Lobektomie, die die Antikonvulsiva nach mindestens einjähriger Anfallsfreiheit ohne Auren absetzten oder reduzierten. Die Studie untermauert ebenfalls die Signifikanz einer kürzeren Epilepsiedauer für eine Anfallsfreiheit nach Reduktion oder Absetzen. Auch Menon et al. (2012) bewiesen für Patienten mit pharmakoresistenter Frontal-, Partial- und Okzipitallappenepilepsie einen Effekt der Epilepsiedauer für das Wiederkehren von Anfällen nach Absetzen der Medikation.

Al-Kaylani et al. (2007) konnten konträr dazu für Patienten mit mindestens 2-jähriger Anfallsfreiheit nach temporaler Lobektomie keinen Effekt der Dauer auf die Anfallsfreiheit gemäß Engel Klassifikation nach Absetzen der Antikonvulsiva feststellen. Choi et al. (2019) bestätigten dies für eine Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit FCD. Für Patienten mit nicht-neoplastischer pharmakoresistenter Epilepsie konnten Zhang et al. (2018) keinen signifikanten Zusammenhang mit einer Anfallsfreiheit gemäß ILAE nach Absetzen der Antikonvulsiva ableiten. Der Status Quo zeigt, dass Studien mit ähnlichen Untersuchungsdesigns und Patientengruppen unstimmige Erkenntnisse erzielen. Daher gilt es diese Widersprüchlichkeiten durch weitere empirische Untersuchungen anzugehen, wozu die vorliegende Arbeit einen wesentlichen Beitrag leisten kann. Sie bestätigt für eine heterogene Kohorte, dass die Dauer der Epilepsie für einen erfolgreichen Reduktions- oder Absetzversuch nicht signifikant ist.

Für die Anfallsfreiheit des Patienten nach Reduktions- oder Absetzversuch erwies sich der *Mittelwert der Anfälle pro Monat* als nicht signifikanter Prädiktor in der vorliegenden Arbeit.

Auch die Untersuchung von Kim et al. (2005) konnte keinen Effekt der Anfallsfrequenz bestätigen. Das systematische Literature Review von Lamberink et al. (2018) belegt jedoch einen signifikanten Einfluss der Anfallsfrequenz auf die Anfallsfreiheit des Patienten nach dem Absetzen der antikonvulsiven Therapie. Die Autoren zeigten, dass die Anfallsfrequenz in nicht-linearer Form mit dem Outcome des Absetzversuchs korreliert. Als Erklärung für die Divergenz der Resultate kann angeführt werden, dass die Studie von Lamberink et al. (2018) ausschließlich auf einer pädiatrischen Kohorte basiert, während die Studie von Kim et al. (2005) ein altersmäßig breiter angelegtes Patientenkollektiv betrachtet. Es liegt die Vermutung

nahe, dass die Anfallsfrequenz primär für Kinder von prognostischer Signifikanz für das Outcome des Absetzversuchs ist.

Die Anfallsfreiheit nach Reduktions- oder Absetzversuch unterschied sich in dieser Arbeit nicht zwischen unterschiedlichen *Typen präoperativer Auren*. In der Literatur liegen zu diesem Prädiktor noch wenige Erkenntnisse vor. Lediglich Schmidt et al. (2004) zeigten, dass kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Auren und dem Erfolg der Medikamentenreduktion besteht. Die Analyse basiert allerdings auf postoperativ auftretenden Auren und kann daher nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung verglichen werden. In weiteren Studien gilt es das insignifikante Ergebnis dieser Arbeit zu bekräftigen.

Vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff auftretende *generalisiert tonisch-klonische Anfälle* erwiesen sich als nicht signifikant sowohl für Patienten mit Reduktions- als auch für Patienten mit Absetzversuch. Dies untermauert die Ergebnisse bestehender empirischer Studien (Kim et al. 2005; Rathore et al. 2011), die ebenfalls keine Korrelation des Vorliegens sekundärer GTKAs mit dem Erfolg des Reduktionsversuchs belegen konnten.

Als signifikant für die Anfallsfreiheit des Patienten nach Reduktion oder Absetzen der antikonvulsiven Therapie konnte der *Risikofaktor Fieberkrämpfe* identifiziert werden.

Dies steht den bisherigen Befunden (z.B. Al-Kaylani et al. 2007; Kim et al. 2005; Rathore et al. 2011; Zhang et al. 2018) antithetisch gegenüber. Bei genauerer Betrachtung des Studiendesigns zeigt sich, dass sowohl Al-Kaylani et al. (2007) als auch Kim et al. (2005) nur Patienten mit einer temporalen Lobektomie und Rathore et al. (2011) lediglich Patienten mit einer anterioren temporalen Lobektomie analysierten. Es liegt somit die Vermutung nahe, dass die Signifikanz des Risikofaktors von der Art der Operation abhängig ist und Fieberkrämpfe bei bestimmten epilepsiechirurgischen Eingriffsformen keine prognostische Signifikanz besitzen.

Das Bestehen einer *Pharmakoresistenz* zeigte in der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Korrelation mit dem Outcome des Reduktions- bzw. Absetzversuchs. Da die meisten Studien ausschließlich Patienten mit einer therapierefraktären

Epilepsie einbeziehen (z.B. Menon et al. 2012; Schiller et al. 2000) liefern bestehende empirische Befunde hierzu keine Erkenntnisse. In der vorliegenden Untersuchung waren 23,5% der Patienten mit Reduktionsversuch und 43,5% der Patienten mit Absetzversuch nicht pharmakoresistent. In diesen Fällen lag die Entscheidung für die Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs beispielsweise in der Diagnose eines malignen Tumors, Kavernoms oder einer arteriovenösen Malformation begründet. Die Fallzahl ist somit ausreichend groß um aussagekräftige neue Erkenntnisse bezüglich der Signifikanz des Prädiktors zu gewinnen.

### Prächirurgische Diagnostik

Der Erfolg des Reduktions- bzw. Absetzversuchs differierte trendartig zwischen unterschiedlichen *Spiketypen* für die Subgruppe der Patienten mit Reduktionsversuch, wobei die Erfolgchance bei multiregionalen ETPs am niedrigsten war. Kim et al. (2005) untersuchten, ob das prä- und postoperative Auftreten von ETPs im EEG mit dem Outcome des Reduktionsversuchs korrelierte und fanden keine Signifikanz. Lamberink et al. (2018), Choi et al. (2019) und Rathore et al. (2011) konnten hingegen einen signifikanten negativen Effekt von ETPs im postoperativen EEG auf das Erreichen von Anfallsfreiheit nach der Medikamentenreduktion belegen. Die wenigen empirischen Befunde zeigen, dass bezüglich der Signifikanz des Prädiktors für das Outcome der Antikonvulsivareduktion nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff noch zukünftiger Forschungsbedarf besteht. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte nur eine Tendenz gefunden werden. Es gilt daher weitere Forschung zu betreiben, um herauszuarbeiten unter welchen Bedingungen die unterschiedlichen Spikeregionen eine Rolle für das Outcome der Medikamentenreduktion spielen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten von ETPs nur im präoperativen EEG aufgezeichnet. Für weitere Forschungen wäre ein Einbezug postoperativer Spikes interessant, da einige Studien einen Zusammenhang dieser mit dem postoperativen Outcome nahelegen (Chee et al. 1993; Radhakrishnan et al. 2016a, 2016b, 2018a; Sarkis et al. 2012). Diese Studien betrachten allerdings nicht den Spezialfall einer Reduktion der antikonvulsiven Therapie, weshalb weitere Untersuchungen wichtige Erkenntnisse liefern könnten.

Ebensolches gilt für den Effekt des *Anfallsursprungs* auf die Anfallsfreiheit des Patienten nach Reduktion oder Absetzen der antikonvulsiven Therapie. Hierzu konnte



trotz extensiver Literaturrecherche keine Studie gefunden werden, die eine Aussage zur Signifikanz des Prädiktors trifft. In der vorliegenden Arbeit erreichte der Anfallsursprung weder für die Subgruppe der Patienten mit Medikamentenreduktion noch für die Patienten mit Absetzversuch einen signifikanten Wert. Ob der Anfallsursprung multiregional, regional, unklar oder generalisiert lokalisiert wurde, korrelierte nicht mit dem Reduktions- und Absetzerfolg. Weitere Forschung sollte betrieben werden, um diese Erkenntnis zu validieren.

Weiterhin fehlen Studienergebnisse zur *Anzahl der im Monitoring aufgezeichneten Anfälle*. In der vorliegenden Arbeit hing dieser Faktor weder signifikant mit dem Erfolg des Reduktions- noch mit dem Erfolg des Absetzversuchs zusammen.

Die vorliegende Arbeit konnte zudem keinen signifikanten Unterschied in der Anfallsfreiheit nach Reduktion oder Absetzen der Antikonvulsiva zwischen Patienten mit oder ohne *invasives Monitoring* identifizieren. Damit wird das Ergebnis von Choi et al. (2019) untermauert. Die Autoren zeigen, dass die Durchführung eines invasiven Monitorings nicht von prognostischer Validität für das Outcome der Medikamentenreduktion für an FCD erkrankte Kinder und Jugendliche ist.

Während Schiller et al. (2000) zeigten, dass Anfallsrezidive nach dem Absetzen der Medikamente wahrscheinlicher für Patienten mit einem normalen *MRT-Befund* sind, konnte dieses Ergebnis in der vorliegenden Untersuchung nicht reproduziert werden. Für die Patientengruppe mit Reduktionsversuch zeigte sich kein signifikanter Einfluss einer Auffälligkeit im MRT auf das Outcome der Medikamentenreduktion. Anzumerken ist hierbei, dass die Anzahl der Patienten ohne positiven MRT-Befund sehr gering war und daher die Ergebnisse der statistischen Auswertung schwierig interpretierbar sind. Ebenfalls zeigten die meisten Patienten mit Absetzversuch eine Läsion im MRT, weshalb es an einer adäquaten Anzahl an Patienten in der Vergleichsgruppe zur Durchführung eines verlässlichen Chi-Quadrat Tests mangelte. Im Kontext der Medikamentenreduktion sollten daher zukünftige Studien mit ähnlich großer Zahl an Patienten mit negativem und positivem MRT-Befund zeigen, ob der Faktor einen signifikanten Prognosegehalt für die Anfallsfreiheit nach Reduktion oder Absetzen der Antikonvulsiva aufweist. In der Empirie

existieren hierzu bereits Ergebnisse, die der Studie von Schiller et al. (2000) widersprechen. Choi et al. (2019) konnten beispielweise weder für ein positives 1,5T-MRT noch für ein auffälliges 3T-MRT eine nennenswerte Korrelation mit dem Outcome des Absetzversuchs liefern. Unterstützt wird diese Erkenntnis durch die Studie von Zhang et al. (2018). Boshuisen et al. (2014) zeigten zudem, dass ein unauffälliges MRT nicht als Prädiktor für eine kürzere Zeit bis zum Wiederkehren von Anfällen nach Absetzen der Antikonvulsiva dienen kann. Da in einer nachfolgenden Dissertation diese Thematik weiter vertieft wird, soll auf tiefergehende Ausführungen im Rahmen dieser Arbeit verzichtet werden.

Konkordante Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik zeigten in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Erfolg des Reduktions- oder Absetzversuchs. Vor dem Hintergrund der Datengrundlage ist die Aussagekraft dieser Erkenntnis allerdings eingeschränkt. 23 Patienten mit Reduktionsversuch (12,6%) und 9 Patienten (13%) mit Absetzversuch wiesen keine Ergebniskonkordanz auf. Die Fallzahl der Vergleichsgruppe ist somit zu gering und die Gruppengröße zu unbalanciert, um die Ergebnisse als valide anzuerkennen. Weiterführende Studien sollten sich dieser Thematik annehmen und mit einem darauf abgestimmten Untersuchungsdesign die Fragestellung behandeln.

Für Patienten mit Absetzversuch erwies die *Seite der epileptogenen Zone* einen Trendeffekt auf die Anfallsfreiheit. Die Studien von Al-Kaylani et al. (2007) und Kim et al. (2005) zeigten keinen Effekt der Seite des epilepsiechirurgischen Eingriffs und auch Zhang et al. (2018) konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Seite der epileptogenen Zone und dem Erfolg des Absetzens der Antikonvulsiva nachweisen. Die Abweichung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lässt sich damit erklären, dass sich der Faktor in der vorliegenden Studie nur auf einem gemilderten Signifikanzniveau von 10% als einflussreich erwies. Weiterhin ist einschränkend anzumerken, dass die Subgruppe der Patienten mit Absetzversuch nur aus 69 Probanden bestand. Bei der Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist es essentiell, die geringe Fallzahl der Patienten in den einzelnen Kategorien zu beachten. Um die Ergebnisse zu bekräftigen, sollte daher die Signifikanz der epileptogenen Zone in einer Studie mit größerem Stichprobenumfang repliziert werden.

Das Vorliegen einer Temporallappenepilepsie zeigte keine Signifikanz für die Anfallsfreiheit der Patienten nach Reduktion oder Absetzen der Antikonvulsiva. Auch in diesem Zusammenhang fehlen vergleichbare Studien, was den zukünftigen Forschungsbedarf auf diesem Gebiet nochmal abschließend hervorhebt.

### Medikation

Für die Subgruppe der Patienten mit Reduktions- und Absetzversuch zeigte sich kein signifikanter Effekt der Anzahl präoperativ eingenommener Antikonvulsiva auf den Erfolg des Reduktionsversuchs. Dies bestätigt die Ergebnisse von Kim et al. (2005), welche keinen signifikanten Einfluss der Anzahl präoperativ eingenommener Antikonvulsiva auf die Anfallsfreiheit des Patienten nach Reduktion oder Absetzen identifizieren konnten. Lamberink et al. (2018) zeigten hingegen, dass eine geringere Anzahl präoperativ eingenommener Medikamente zu einer höheren Anfallsfreiheit nach dem Reduktionsversuch führt. Während sich Lamberink et al. (2018) ausschließlich auf eine pädiatrische Kohorte beziehen, zeigten Park et al. (2010) für Patienten mit neokortikaler Epilepsie, dass die Anzahl der vor der Operation eingenommenen Antikonvulsiva mit Anfallsrezidiven nach dem Reduktionsversuch zusammenhängt. Demzufolge liegt die Vermutung nahe, dass die Anzahl der präoperativen Medikamente speziell bei bestimmten Epilepsieformen oder Kindern eine Rolle für den Erfolg des Reduktions- oder Absetzversuchs spielt.

Abschließend ist anzumerken, dass die Erkenntnisse zu den Prädiktoren des Reduktions- und Absetzerfolgs einen natürlichen Bias enthalten, da Patienten, deren Reduktionsversuch aufgrund von Anfallsrezidiven gescheitert ist, die antikonvulsive Therapie nie komplett absetzen konnten. Die Subgruppe der Patienten ist somit vorselektiert, es kann davon ausgegangen werden, dass bereits vorab feststand, ob ein Absetzversuch erfolgreich verlaufen wird.

## **4. Einfluss prä- und postoperativer Medikation auf das epilepsiechirurgische Outcome mit Medikamentenreduktion**

In der vorliegenden Arbeit unternahmen 62,7% der Patienten einen Reduktionsversuch. Dieser war bei 58,5% erfolgreich. 23,6% der Patienten setzten die medikamentöse Behandlung komplett ab, was bei 76,8% der Patienten erfolgreich verlief.

Laut Téllez-Zenteno et al. (2012) liegt die Rate der Patienten, die nach teilweiser oder kompletter Reduktion der Antikonvulsiva postoperativ unter erneuten Anfällen leidet bei 12-32%. Der Vergleichswert bei Patienten ohne Medikamentenumstellung liegt zwischen 7-45%, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Reduktion bestehen. Malmgren und Edelvik (2017) bestätigen das Vorliegen einer hohen Varianz (19-63%) von anfallsfreien Patienten, bei denen die Antikonvulsiva erfolgreich fünf Jahre nach der Operation abgesetzt werden konnten. Schmidt et al. (2004) zeigten, dass erwachsene anfallsfreie Patienten, die nach der Operation einen Absetzversuch der medikamentösen Therapie starteten, in 33,8% der Fälle unter einem Anfallsrezidiv leiden. Dabei traten die Anfälle innerhalb von 3 Jahren nach dem Abbruch der Einnahme der Antikonvulsiva und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zwischen den Follow-Up Untersuchungen zwischen einem und drei Jahren auf. Bei Kindern zeigte sich eine niedrigere Rückfallquote von 20%.

Die *Dauer bis zum Absetzen der antikonvulsiven Therapie* erwies sich in der vorliegenden Arbeit als signifikanter Prädiktor, sowohl für das epilepsiechirurgische Outcome nach Engel Ia als auch für eine einjährige postoperative Anfallsfreiheit der Gesamtgruppe. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der Anfallsfreiheit nach Reduktion/Absetzen der antikonvulsiven Therapie. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Reduktions- oder Absetzerfolg mit einer längeren Dauer an. Kritisch zu reflektieren ist hierbei, dass ausschließlich die vom Zeitpunkt der Operation bis zum kompletten Absetzen der Antikonvulsiva vergangenen Jahre erfasst wurden. Da sich der Reduktionsversuch meist über einen längeren Zeitraum erstreckt und mehrere Änderungen der antikonvulsiven Therapie erforderlich sind bis die richtige Medikation und Dosis eingestellt ist, wurde diese Variable aufgrund der Schwierigkeit einer akkuraten Messung nicht erhoben. Es kann demnach keine Aussage darüber getroffen werden, wann der optimale Zeitpunkt für eine Reduktion der Einnahme der Antikonvulsiva ist.

Die vorliegende Arbeit untermauert die Ergebnisse zahlreicher Studien (Cole/Wiebe 2008; Rathore et al. 2009, 2011; Téllez-Zenteno et al. 2007), die belegen, dass bei verfrühter Änderung bzw. Absetzen der Antikonvulsiva eine erhöhte Gefahr für Anfallsrezidive besteht. Über das optimale Timing lässt sich allerdings nach derzeitigem Forschungsstand noch keine allgemeingültige Aussage treffen

(Zigouris et al. 2017). Téllez-Zenteno et al. (2007) zeigten, dass Patienten frühestens nach einer mindestens einjährigen postoperativen Anfallsfreiheit die medikamentöse Behandlung komplett absetzen sollten. Einige Studien empfehlen sogar eine mindestens zweijährige Fortführung der medikamentösen Therapie nach der Operation (Cole/Wiebe 2008). Für einen Reduktionsversuch gilt, dass Patienten, die mehrere Antikonvulsiva einnehmen, frühestens 3 Monate nach der Operation und Patienten, die monotherapeutisch behandelt werden, frühestens 1 Jahr nach der Operation, die Einnahme reduzieren sollten (Rathore et al. 2009, 2011). Rubboli et al. (2017) belegten außerdem eine höhere Wahrscheinlichkeit für Anfallsrezidive bei einem frühzeitigen Absetzversuch und geben ein kritisches Zeitintervall von 6-9 Monaten an. Auch in pädiatrischen Kohorten bestätigten sie, dass kürzere Abstände zwischen Operation und Medikamentenreduktion mit der Rückfallquote korrelieren. Lamberink et al. (2018) entwickelten ebenfalls ein Modell zur Prognose der Anfallsfreiheit von Patienten mit Absetzen der medikamentösen Therapie und ermittelten mithilfe eines systematischen Literature Reviews, dass eine geringere Zeit bis zum Absetzen der Antikonvulsiva als Prädiktor für Anfallsrezidive herangezogen werden kann. Boshuisen et al. (2014) zeigten überdies für eine pädiatrische Kohorte, dass eine kürzere Zeit bis zum Absetzen der Medikamente mit einer kürzeren Zeit bis zum Wiederkehren von Anfällen nach Absetzen der Antikonvulsiva positiv korreliert.

Konträr dazu konnten Choi et al. (2019) in ihrer Studie mit an FCD erkrankten Kindern und Jugendlichen und auch Lachhwani et al. (2008) in ihrer pädiatrischen Kohorte keinen signifikanten Effekt nachweisen. Kim et al. (2005) zeigten, dass ein frühzeitiges Absetzen keinen negativen Einfluss auf die postoperative Anfallsfreiheit ausübt. Schmidt et al. (2004) identifizierten überdies für Patienten mit einem epilepsiechirurgischen Eingriff am Temporallappen keinen signifikanten Einfluss des Zeitpunkts des Absetzversuchs auf die Anfallsfreiheit. Rathore et al. (2011) bestätigen dies ebenfalls für Patienten mit TLE. Dies legt den Schluss nahe, dass die Signifikanz der Dauer bis zum Reduktions- oder Absetzversuch von der Ätiologie der Epilepsie oder dem Alter der Patienten abhängig ist. Es liegt die Vermutung nahe, dass die Dauer für Kinder und Patienten mit Temporallappenepilepsie eher von geringem Ausschlag für den Reduktions-/Absetzerfolg ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch die antikonvulsive Behandlung abzusetzen, gemäß der oben angeführten empirischen Empfehlungen, frühestens ein Jahr nach der Operation unternommen. Im Schnitt setzten die Patienten die Einnahme der Medikamente  $3,77 \pm 2,44$  Jahre nach der Operation ab. Die vorliegende Studie unterliegt allerdings einem Bias, da es sich um ein unkontrolliertes Trial handelte, bei der die Medikamentenreduktion individuell und nicht nach einem bestimmten Fahrplan des Epilepsiezentrams erfolgte.

## **5. Kritische Würdigung der Ergebnsgüte im Vergleich zur bisherigen Forschung**

In die vorliegende Studie wurden 292 Patienten einbezogen, wobei sich die ursprüngliche Fallzahl der Vollerhebung ( $n= 323$ ), d.h. alle Patienten, die zwischen 1998 und 2015 einen epilepsiechirurgischen Eingriff im Universitätsklinikum Marburg hatten, nur geringfügig aufgrund weniger Einschlusskriterien verringerte. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden lediglich Patienten, bei denen keine der Follow-Up Untersuchungen nach sechs Monaten, einem Jahr, zwei Jahren oder fünf Jahren in der Akte verzeichnet und somit keine Aussage über das Outcome möglich war. Dies führt dazu, dass die Studie ein sehr realistisches Abbild des epilepsiechirurgischen Outcomes bildet und es vermag, für Epilepsiezentren generalisierbare Erkenntnisse zu generieren.

Mit Blick auf den aktuellen Forschungsstand hebt sich die vorliegende Arbeit von anderen Untersuchungen mit vergleichbaren Fragestellungen und Zielsetzungen positiv ab. Bestehende Befunde basieren zumeist auf einer deutlich geringeren Fallzahl. Eine Vielzahl der Studien (z.B. Almubarak et al. 2014; Alter et al. 2019; Barba et al. 2005; Battaglia et al. 2012; Caicoya et al. 2007; Daniel et al. 2007), mit Ausnahme von Meta-Analysen, inkludiert weniger als 100, teilweise sogar unter 50 Patienten, weshalb die Ergebnisse dieser Analysen nicht repräsentativ oder verallgemeinerbar sind. Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse sind valide und reliabel, da sie auf einem ausreichend großen und heterogenen Patientenkollektiv beruhen, welches monozentrisch gewonnen wurde. Die umfangreiche Stichprobe ermöglichte den Einsatz parametrischer Testverfahren.

Überdies weist das vorliegende Patientenkollektiv eine hohe Heterogenität bezüglich der untersuchten Prädiktoren des postoperativen Outcomes auf. Beispielsweise

divergieren Ätiologie und der zugrundeliegende Typ der Operation teilweise erheblich. Die Epilepsiepatienten unterscheiden sich außerdem im Anfallsursprung, dem Vorliegen von Risikofaktoren oder soziodemografischen Merkmalen, weshalb die Aussagen sowohl für männliche als auch weibliche Patienten, Kinder, Jugendliche und Erwachsene zutreffen. Einige der existierenden Studien konzentrieren sich auf spezielle Subgruppen, beispielsweise bezogen auf das Alter der Patienten (z.B. Adelson et al. 1992; Alter et al. 2019; Battaglia et al. 2012; Choi et al. 2018) oder die zugrundeliegende Ätiologie (z.B. Davis et al. 2012; Garcia et al. 1994; Jobst et al. 2010). Dies erklärt die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Status Quo der Forschung.

Die Studie weist jedoch auch Limitationen auf. Durch die retrospektive Analyse sind einige der Prädiktoren teilweise durch eine hohe Varianz gekennzeichnet. Es handelt sich nicht um ein randomisiert kontrolliertes Trial, bei dem die antikonvulsive Behandlung der Patienten identisch und nach einem klaren Plan verläuft. Vielmehr wird bei jedem Patienten individuell abgeschätzt, wann sich eine Reduktion oder ein Absetzen der Antikonvulsiva anbietet.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Patientenakte teilweise auf selbstberichteten Daten der Patienten beruht. Stellenweise ist nicht einschätzbar, ob der Patient zwischenzeitlich ein Anfallsrezidiv hatte. Indes ist teilweise fragwürdig, ob der Patient die verordnete Dosis der Antikonvulsiva korrekt einnahm, eigenständig reduzierte oder absetzte oder an vereinzelten Tagen die Einnahme vergaß. Dies führt zu einem Bias in der Untersuchung, der schwer abschätzbar ist, aber dennoch Erwähnung finden sollte.

Zur Bewertung des postoperativen Outcomes wurden die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen nach 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren und 5 Jahren herangezogen. Teilweise ist keine Aussage darüber möglich, ob ein Patient im postoperativen Verlauf eine mindestens einjährige Anfallsfreiheit erreichen konnte, da die Zeitspanne zwischen der Follow-Up Untersuchung nach 2 und 5 Jahren höher ist und einige Patienten keine verlässlichen Aussagen machen konnten. Zur Aufnahme in die Studie mussten die Patienten an mindestens einer Follow-Up Untersuchung teilnehmen. Einige Patienten erschienen nicht zu allen Follow-Up Untersuchungen, weshalb zur Bewertung des Outcomes das Engel Ia Outcome zum Zeitpunkt der zuletzt wahrgenommenen Untersuchung herangezogen wurde. Insbesondere bei der Erfassung der Follow-Up Untersuchung nach 5 Jahren zeigte sich diese Problematik. In

der Follow-Up Untersuchung nach fünf Jahren unterschritt die Zahl der Patienten mit Engel Ia Outcome (31,8%) erstmals die Zahl der Patienten mit postoperativen Anfällen (43,5%). Dies kann darin begründet liegen, dass Patienten, die unter keinen weiteren Anfällen litten, keine weitere Follow-Up Untersuchung wahrnahmen, denn nahezu jeder 4. Patient (24,7%) erschien nicht zur genannten Nachuntersuchung. Sowohl in der Follow-Up Untersuchung nach zwei Jahren als auch in der Follow-Up Untersuchung nach fünf Jahren konnten 127 Patienten nicht als Engel Ia klassifiziert werden. Es ist demnach davon auszugehen, dass die Rate der Patienten, bei denen postoperativ erneut Anfälle auftraten, nicht anstieg. Vielmehr liegt die Abnahme der Patienten mit Engel Ia Klassifikation in der erhöhten „lost to Follow-Up“-Rate begründet.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die Heranziehung unterschiedlicher Zielgrößen zur Bewertung des Erfolgs des epilepsiechirurgischen Eingriffs. Ein Großteil bestehender Studien zieht zur Evaluierung der Anfallsfreiheit entweder die Engel (z.B. Josephson et al. 2013; Krucoff et al. 2017) oder die ILAE Klassifikation (z.B. Shi et al. 2018; Zhang et al. 2018) heran. In dieser Studie wurde das postoperative Outcome einerseits mithilfe der vollkommenen Anfallsfreiheit nach Engel Ia beurteilt, andererseits wurde auch die in der Praxis relevante einjährige Anfallsfreiheit als gemilderte Zielgröße herangezogen. Dies lässt eine Vergleichbarkeit der Prädiktoren für die unterschiedlichen Outcome-Dimensionen zu und ermöglicht eine tiefergehende Betrachtung. Die darüberhinausgehende Integration der Entwicklung des Patienten bezugnehmend auf die Reduktion oder das Absetzen der antikonvulsiven Therapie bietet weitere Chancen für neue Erkenntnisse, da auf diesem Forschungsgebiet nur wenige Studien existieren.

Abschließend ist positiv anzumerken, dass die vorliegende Untersuchung eine Vielzahl aktueller Daten beinhaltet. Vergleichbare Studien sind teilweise veraltet und missachten daher die in den letzten Jahren erzielten Neuerungen und Verbesserungen bei der Behandlung der Epilepsie. In der vorliegenden Studie wurden neben neueren Antikonvulsiva und Operationstechniken auch bessere bildgebende Verfahren zur prächirurgischen Diagnostik eingesetzt (z.B. 3T-MRT).



## **6. Ausblick: Analyse postoperativer Langzeit-Outcomes**

In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich das epilepsiechirurgische Outcome in Form von Anfallsfreiheit thematisiert, allerdings sollten bei der Entscheidung für oder gegen einen operativen Eingriff auch weitere Outcomes berücksichtigt werden. Potentielle negative Folgen können Beeinträchtigungen visueller Fähigkeiten (Liava et al. 2014; Kivelev et al. 2012) oder des verbalen Gedächtnisses (Cano-López et al. 2017) sowie psychiatrische (Filho et al. 2012; Ives-Deliperi/Butler 2017) oder psychologische Beschwerden (Novais et al. 2019) sein. Neuropsychologische (Helmstaedter et al. 2020) oder psychosoziale Outcomes wie partnerschaftliche Beziehungen, Fahrerlaubnis und Depressions-Scores (Walther et al. 2018) oder das Beschäftigungsverhältnis (z.B. Malmgren/Edelvik 2017; Walther et al. 2018; Wasade et al. 2015) spielen für den Patienten ebenfalls eine zentrale Rolle.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die letzte Follow-Up Untersuchung fünf Jahre nach der Operation durchgeführt. Innerhalb einer weiterführenden Langzeitstudie könnte die Stabilität der postoperativen Anfallsfreiheit (Wasade et al. 2015) sowie das langfristige psychosoziale und kognitive Outcome (Grewe et al. 2019) untersucht werden.

Da die von den Patienten wahrgenommene Verbesserung der Gesundheit und die Auswirkungen der Operation auf soziale und psychologische Lebensbereiche neben der Anfallsfreiheit ein wichtiges Ziel der Epilepsiechirurgie repräsentiert, wären weitere Untersuchungen der Patienten diese Fragestellung betreffend sinnvoll. Dazu würde es sich beispielsweise anbieten, im Rahmen einer Patientenbefragung die subjektive Wahrnehmung des Erfolgs der Operation einzuschätzen oder über neuropsychologische Tests weitere relevante Einsichten zu erhalten, insbesondere auch bezugnehmend auf die postoperative antikonvulsive Therapie. Hier könnte die vorliegende Studie ansetzen und weitere Forschung betreiben.

## **E. Zusammenfassung**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 292 Patienten analysiert, bei denen zwischen 1998 und 2015 ein epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt wurde und Angaben zur postoperativen Anfallsfreiheit mithilfe der Ergebnisse der Follow-Up Untersuchungen nach 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren und 5 Jahren möglich waren. Die Patientenakten wurden retrospektiv ausgewertet. Dabei wurde betrachtet, ob die Patienten eine vollkommene Anfallsfreiheit gemäß Engel Ia oder eine mindestens einjährige Anfallsfreiheit im postoperativen Verlauf erzielen konnten.

45,2% der Patienten erreichten mithilfe des epilepsiechirurgischen Eingriffs und einer eventuellen postoperativen medikamentösen Therapie das bestmögliche Outcome nach Engel Ia. Als signifikante Prädiktoren für ein Engel Ia Outcome wurden in der vorliegenden Studie eine bestehende Pharmakoresistenz, regionale Spikes, die Anzahl der direkt vor der Operation eingenommenen Antikonvulsiva sowie die bis zum Absetzen der Medikation vergangenen Jahre identifiziert. Ein Trend war für den Mittelwert der Anfälle pro Monat, das Vorliegen des Risikofaktors Fieberkrämpfe und den Anfallsursprung erkennbar.

67,8% der Patienten blieben postoperativ mindestens ein Jahr anfallsfrei. Einen signifikanten Einfluss darauf hatten das Geschlecht, der monatliche Mittelwert der Anfälle vor der Operation, konkordante Ergebnisse prächirurgischer Diagnostik, die Anzahl präoperativ eingenommener Antikonvulsiva sowie die Jahre, die bis zum Absetzversuch vergingen. Für die Dauer der Epilepsie vor der Operation und den Anfallsursprung wurde ein Trendeffekt identifiziert.

62,7% der Patienten unternahmen einen Reduktionsversuch, welcher bei 58,5% der Patienten mit Reduktionsversuch erfolgreich war. Rezidivanfälle nach einem Reduktionsversuch waren bei kürzer Dauer bis zum postoperativen Absetzen der Antikonvulsiva und dem Vorliegen von Fieberkrämpfen wahrscheinlich. Ein negativer Trend war insbesondere für multiregionale ETPs im präoperativen EEG erkennbar.

23,6% der Patienten unternahmen einen kompletten Absetzversuch, wobei 76,8% von keinen erneuten Anfällen nach Absetzen der antikonvulsiven Einnahme berichteten. Der Erfolg des Absetzversuchs wurde signifikant determiniert durch das Vorliegen von Fieberkrämpfen. Die Seite der epileptogenen Zone zeigte einen Trend.

Die aufgestellten Prognosemodelle können die Wahrscheinlichkeit für ein bestimmtes Outcome von Patienten mit oder ohne Medikamentenreduktion vorhersagen und somit vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff evaluieren, wie groß das Erfolgspotential einer Operation für den Patienten ist.

Das ermittelte logistische Regressionsmodell prognostiziert für Patienten mit multiregionalen ETPs und steigender Anzahl präoperativ eingenommener Antikonvulsiva eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein Engel Ia Outcome.

Die Wahrscheinlichkeit für eine mindestens einjährige Anfallsfreiheit nach der Operation lässt sich mithilfe der Anzahl präoperativer Medikamente (negativer Einfluss), der Konkordanz der Ergebnisse von EEG und MRT (positiver Einfluss), und dem Mittelwert der Anfälle pro Monat (negativer Einfluss) vorhersagen.

Für die Prognose des Reduktionserfolgs haben die bis zum Absetzen der Medikation vergangenen Jahre sowie der Risikofaktor Fieberkrämpfe eine zentrale Bedeutung. Ein erfolgreicher Reduktionsversuch ist wahrscheinlicher für Patienten ohne Fieberkrämpfe und mit einer längeren Dauer bis zum Absetzen der Antikonvulsiva.

Trotz monozentrischer Durchführung wird in der vorliegenden Untersuchung eine hohe Fallzahl und ein heterogenes Patientenkollektiv erreicht, was valide Ergebnisse zu Tage fördert, die für Epilepsiezentren von praktischer Relevanz sind.

## E. Summary

The present study was based on a retrospective analysis of medical records of 292 patients who underwent resection from 1998 to 2015 at University Medical Center Gießen/Marburg and participated in follow-up examinations 6 months, 1 year, 2 years and 5 years after epilepsy surgery. Engel Class Ia and seizure freedom for at least one year after surgery were considered as outcome parameters.

In total 42,5% of patients had an Engel Class Ia outcome after epilepsy surgery. A drug resistant epilepsy, regional spikes, number of preoperative antiepileptic drugs and years until withdrawal of antiepileptic drugs showed a significant effect on Engel Class Ia outcome. A trend was identified for mean of preoperative seizure frequency per month, febrile seizures and region of seizure onset.

A higher number (67,8% of patients) remained seizure free for at least one year after resection. Gender, mean of monthly seizure frequency, concordance of pre-surgical evaluations, number of preoperative antiepileptic drugs and time to discontinuation of drug treatment showed a significant relation to one-year seizure freedom of patients.

After surgery 62,7% of patients tried to reduce antiepileptic drugs, with 58,5% of them remaining seizure free after drug reduction. Recurrence of seizures depended significantly on years to drug withdrawal and presence of febrile seizures. A negative trend was detected especially for multiregional spikes in preoperative EEG.

Of the 23,6% patients who completely discontinued drugs, 76,8% remained seizure free and had a successful reduction attempt. The study identified febrile seizures as a favorable prognostic indicator for postwithdrawal seizure freedom. The side of the epileptic zone showed a trend.

The present study is able to predict the likelihood of a specific outcome for patients with or without reduction of antiepileptic drugs, allowing epilepsy centers to individually evaluate the potential for success of epilepsy surgery prior to operation.

Logistic regression was performed using Engel Class Ia, one year postsurgical seizure-freedom and success of antiepileptic drug reduction or withdrawal as potential outcomes.

The logistic regression model forecasts a lower probability to become Engel Class Ia for patients with multiregional spikes and a high number of preoperative drugs. The likelihood to remain seizure free for at least one year after surgery is lower for patients with a higher number of drugs used prior to surgery, inconsistent results in EEG and MRT and a higher mean of monthly preoperative seizures.

To predict the likelihood for a successful drug reduction the time to discontinue drug use and febrile seizures were significant prognostic factors. The probability increased with a longer time until discontinuation and decreased for patients with febrile seizures.

Despite the monocentric procedure the study reaches a large sample size and a heterogeneous patient population fostering valid results with high clinical relevance.

## F. Literaturverzeichnis

1. Adam, C., Clemenceau, S., Semah, F., Hasboun, D., Samson, D., Aboujaoude, N. und Baulac, M. Variability of presentation in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1996; 94(1): 1–11.
2. Adelson, P. D., Peacock, W. J., Chugani, H. T., Comair, Y. G., Vinters, H. V., Shields, W. D. und Shewmon, D. A. Temporal and extended temporal resections for the treatment of intractable seizures in early childhood. *Pediatric neurosurgery* 1992; 18(4): 169–178.
3. Al-Kaylani, M., Konrad, P., Lazenby, B., Blumenkopf, B. und Abou-Khalil, B. Seizure freedom off antiepileptic drugs after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2007; 16(2): 95-98.
4. Almubarak, S., Alexopoulos, A., Von-Podewils, F., Wang, Z. I., Kakisaka, Y., Mosher, J. C. und Burgess, R. C. The correlation of magnetoencephalography to intracranial EEG in localizing the epileptogenic zone: a study of the surgical resection outcome. *Epilepsy research* 2014; 108(9): 1581–1590.
5. Alter, A. S., Dhamija, R., McDonough, T. L., Shen, S., McBrian, D. K., Mandel, A. M. und Akman, C. I. Ictal onset patterns of subdural intracranial electroencephalogram in children: How helpful for predicting epilepsy surgery outcome? *Epilepsy research* 2019; 149: 44–52.
6. Alsaadi, T., Taha, H. und Al Hammadi, F. Choice of antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy: UAE experience. *Epilepsy research and treatment* 2015; 2015: 1-4.
7. Armon, C., Radtke, R. A., Friedman, A. H. und Dawson, D. V. Predictors of outcome of epilepsy surgery: multivariate analysis with validation. *Epilepsia* 1996; 37(9): 814-821.

8. Arroyo, S., Lesser, R., Awad, I. Goldring, S., Sutherling, W. und Resnick, T. Subdural and epidural grids and strips. In: Engel J. (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*, Second Edition. Raven Press New York 1993: 377-386.
9. Arruda, F., Cendes, F., Andermann, F., Dubeau, F., Villemure, J. G., Jones-Gotman, M. und Olivier, A. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Annals of neurology* 1996; 40(3): 446–450.
10. Arya, R., Leach, J. L., Horn, P. S., Greiner, H. M., Gelfand, M., Byars, A. W. und Holland, K. D. Clinical factors predict surgical outcomes in pediatric MRI-negative drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2016; 41: 56–61.
11. Asadi-Pooya, A. A., Nei, M., Sharan, A. und Sperling, M. R. Type of preoperative aura may predict postsurgical outcome in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy & behavior: E&B* 2015; 50: 98–100.
12. Asadi-Pooya, A. A., Nei, M., Sharan, A. und Sperling, M. R. Historical Risk Factors Associated with Seizure Outcome After Surgery for Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *World neurosurgery* 2016a; 89: 78–83.
13. Asadi-Pooya, A. A., Nei, M., Sharan, A. und Sperling, M. R. Patient Historical Risk Factors Associated with Seizure Outcome After Surgery for Drug-Resistant Nonlesional Temporal Lobe Epilepsy. *World neurosurgery* 2016b; 91: 205–209.
14. Asadi-Pooya, A. A., Rabiei, A. H., Gracely, E. J. und Sperling, M. R. Remote preoperative tonic-clonic seizures do not influence outcome after surgery for temporal lobe epilepsy. *Journal of the neurological sciences* 2016c; 369: 330–332.

15. Asadi-Pooya, A. A., Wyeth, D., Nei, M., Sharan, A. D. und Sperling, M. R. Postsurgical outcome in patients with auditory auras and drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B* 2017a; 66: 49–52.
16. Asadi-Pooya, A. A., Nei, M., Centurion, E. E., Lorenzo, M. und Sperling, M. R. Postsurgical outcome in patients with olfactory auras and drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B* 2017b; 68: 8–10.
17. Asadi-Pooya, A. A., Stewart, G. R., Abrams, D. J. und Sharan, A. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. *World neurosurgery* 2017c; 99: 662–666.
18. Awad, I. A., Rosenfeld, J., Ahl, J., Hahn, J. F. und Lüders, H. Intractable Epilepsy and Structural Lesions of the Brain. *Epilepsia* 1991; 32(2): 179–186.
19. Aykut-Bingol, C., Bronen, R. A., Kim, J. H., Spencer, D. D. und Spencer, S. S. Surgical outcome in occipital lobe epilepsy: implications for pathophysiology. *Annals of neurology* 1998; 44(1): 60–69.
20. Bandstra, N. F., Camfield, C. S. und Camfield, P. R. Stigma of epilepsy. *Canadian journal of neurological sciences* 2008; 35(4): 436–440.
21. Barba, C., Doglietto, F., Luca, L., Faraca, G., Marra, C., Meglio, M. und Colicchio, G. Retrospective analysis of variables favouring good surgical outcome in posterior epilepsies. *Journal of neurology* 2005; 252(4): 465–472.
22. Bastos, A. C., Comeau, R. M., Andermann, F., Melanson, D., Cendes, F., Dubeau, F., Fontaine, S., Tampieri, D. und Olivier, A. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Annals of neurology* 1999; 46(1): 88–94.



23. Battaglia, D., Chieffo, D., Tamburrini, G., Lettori, D., Losito, E., Leo, G. und Guzzetta, F. Posterior resection for childhood lesional epilepsy: neuropsychological evolution. *Epilepsy & behavior: E&B* 2012; 23(2): 131–137.
24. Baulac, M., De Grissac, N., Hasboun, D., Oppenheim, C., Adam, C., Arzimanoglou, A., Semah, F., Lehericy, S. Clémenceau, S. und Berger, B. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1998; 44(2): 223-233.
25. Baulac, M., Brodie, MJ. und Patten, A. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology* 2012; 11(7): 579–588.
26. Baumgartner, C., Czech, T. und Serles, W. Aktueller Stand der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2001; 2(2): 21-35.
27. Bautista, R. E., Cobbs, M. A., Spencer, D. D. und Spencer, S. S. Prediction of surgical outcome by interictal epileptiform abnormalities during intracranial EEG monitoring in patients with extrahippocampal seizures. *Epilepsia* 1999; 40(7): 880–890.
28. Bell, G. S., de Tisi, J., Gonzalez-Fraile, J. C., Peacock, J. L., McEvoy, A. W., Harkness, W. F., Foongl, J., Pope, R., Diehl, B., Sander, J. und Duncan, J. Factors affecting seizure outcome after epilepsy surgery: an observational series. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017; 88(11): 933–940.

29. Berg, A., Berkovic, S. und Brodie M. Revised terminology of concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-685.
30. Berkovic, S., Newton, M., Chiron, C. und Dulac, O. Single photon emission tomography. In: Engel J. (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*, Second Edition. Raven Press New York 1993: 233-243.
31. Berkovic, S. F., McIntosh, A. M., Kalnins, R. M., Jackson, G. D., Fabinyi, G. C., Brazenor, G. A. und Hopper, J. L. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 1995; 45(7): 1358–1363.
32. Bidziński, J., Bacia, T. und Ruzikowski, E. The results of the surgical treatment of occipital lobe epilepsy. *Acta neurochirurgica* 1992; 114(3-4):128–130.
33. Binder, D. K., Lehe, M., Kral, T., Bien, C. G., Urbach, H., Schramm, J. und Clusmann, H. Surgical treatment of occipital lobe epilepsy. *Journal of neurosurgery* 2008; 109(1): 57–69.
34. Binnie, E. und Mizrahi, E. The epilepsy monitoring unit. In: Engel, J. (ed). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1997: 1011–1019.
35. Blume, W. T., Whiting, S. E. und Girvin, J. P. Epilepsy surgery in the posterior cortex. *Annals of neurology* 1991; 29(6): 638–645.
36. Bonney, P. A., Boettcher, L. B., Conner, A. K., Glenn, C. A., Briggs, R. G., Santucci, J. A. und Sughrue, M. E. Review of seizure outcomes after surgical resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Journal of neuro-oncology* 2016; 126(1):1–10.

37. Boshuisen, K., Schmidt, D., Uiterwaal, C. S., Arzimanoglou, A. und Braun, K. P. Time to relapse after epilepsy surgery in children: AED withdrawal policies are a contributing factor. *Epileptic Disorders* 2014; 16(3): 305–311.
38. Brainer-Lima, P. T., Rao, S., Cukiert, A., Yacubian, E. M., Gronich, G. und Marino, R. Surgical treatment of refractory epilepsy associated with space occupying lesions experience and review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1996; 54(3): 384–392.
39. Britton, J. W., Cascino, G. D., Sharbrough, F. W. und Kelly, P. J. Low-Grade Glial Neoplasms and Intractable Partial Epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35(6): 1130–1135.
40. Burneo, J. G., Knowlton, R. C., Martin, R., Faught, R. E. und Kuzniecky, R. I. Race/ethnicity: a predictor of temporal lobe epilepsy surgery outcome? *Epilepsy & behavior: E&B* 2005; 7(3): 486–490.
41. Caicoya, A. G., Macarrón, J., Albísua, J. und Serratosa, J. M. Tailored resections in occipital lobe epilepsy surgery guided by monitoring with subdural electrodes: characteristics and outcome. *Epilepsy research* 2007; 77(1): 1–10.
42. Cano-López, I., Vázquez, J. F., Campos, A., Gutiérrez, A., Garcés, M., Gómez-Ibáñez, A. und Villanueva, V. Age at surgery as a predictor of cognitive improvements in patients with drug-resistant temporal epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B* 2017; 70: 10–17.
43. Capraz, I. Y., Kurt, G., Akdemir, Ö., Hirfanoglu, T., Oner, Y., Sengezer, T. und Bilir, E. Surgical outcome in patients with MRI-negative, PET-positive temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2015; 29: 63–68.

44. Casciato, S., Picardi, A., D'Aniello, A., Risi, M., Grillea, G., Quarato, P. P. und Di Gennaro, G. Temporal pole abnormalities detected by 3 T MRI in temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: No influence on seizure outcome after surgery. *Seizure* 2017; 48: 74–78.
45. Cascino, G. D., Trenerry, M. R., Jack, C. R., Dodick, D., Sharbrough, F. W., So, E. L. und Marsh, W. R. Electrocorticography and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36(7): 692–696.
46. Cascino, G. D., Trenerry, M. R., So, E. L., Sharbrough, F. W., Shin, C., Lagerlund, T. D. und Jack, C. R. Routine EEG and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(7): 651–656.
47. Chandra, P. S., Vaghania, G., Bal, C. S., Tripathi, M., Kuruwale, N., Arora, A. und Tripathi, M. Role of concordance between ictal-subtracted SPECT and PET in predicting long-term outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy research* 2014; 108(10): 1782–1789.
48. Chapman, K., Wyllie, E., Najm, I., Ruggieri, P., Bingaman, W., Lüders, J., Kotagal, P., Lachhwani, D., Dinner, D. und Lüders, H. O. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005; 76(5): 710–713.
49. Chee, M. W., Morris, H. H., Antar, M. A., van Ness, P. C., Dinner, D. S., Rehm, P. und Salanova, V. Presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy using interictal temporal spikes and positron emission tomography. *Archives of neurology* 1993; 50(1): 45–48.
50. Chen, Z., Rollo, B., Antonic-Baker, A., Anderson, A., Ma, Y., O'Brien, T. J., Ge, Z., Wang, X. und Kwan, P. New era of personalised epilepsy management. *Bmj* 2020; 371: 1–5.

51. Choi, S. A., Kim, S. Y., Kim, H., Kim, W. J., Kim, H., Hwang, H. und Kim, K. J. Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia. *Epilepsy research* 2018; 139: 54–59.
52. Choi, S. A., Kim, S. Y., Kim, W. J., Shim, Y. K., Kim, H., Hwang, H., et al. Antiepileptic drug withdrawal after surgery in children with focal cortical dysplasia: seizure recurrence and its predictors. *Journal of Clinical Neurology* 2019; 15(1): 84–89.
53. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Second Edition. Hillsdale Erlbaum Associates 1988.
54. Cohen, J. *Statistical power analysis*. *Current directions in psychological science* 1992; 1(3): 98–101.
55. Cole, A.J. und Wiebe, S. Debate: Should antiepileptic drugs be stopped after successful epilepsy surgery? *Epilepsia* 2008; 49(9): 29–34.
56. Conte, F., Legros, B., van Paesschen, W., Avbersek, A., Muglia, P. und Depondt, C. Long-term seizure outcomes in patients with drug resistant epilepsy. *Seizure* 2018; 62: 74–78.
57. Daniel, R. T., Meagher-Villemure, K., Farmer, J.-P., Andermann, F. und Villemure, J.-G. Posterior quadrant epilepsy surgery: technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia* 2007; 48(8): 1429–1437.
58. Davis, K. L., Murro, A. M., Park, Y. D., Lee, G. P., Cohen, M. J. und Smith, J. R. Posterior quadrant epilepsy surgery: predictors of outcome. *Seizure* 2012; 21(9): 722–728.

59. Delbeke, D., Lawrence, S. K., Abou-Khalil, B. W., Blumenkopf, B. und Kessler, R. M. Postsurgical Outcome of Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures and Temporal Lobe Hypometabolism on 18FDG-Positron Emission Tomography. *Investigative Radiology* 1996; 31(5): 261–266.
60. Di Gennaro, G., Risi, M., Quarato, P. P., Sparano, A., Mascia, A., Grammaldo, L. G. und Picardi, A. Prognostic significance of serial postoperative EEG in extratemporal lobe epilepsy surgery. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2012; 123(12): 2346–2351.
61. Di Gennaro, G., D'Aniello, A., Risi, M., Quarato, P. P., Mascia, A., Grammaldo, L. G. und Picardi, A. Prognostic significance of acute postoperative seizures in extratemporal lobe epilepsy surgery. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2013; 124(8): 1536–1540.
62. Di Gennaro, G., Casciato, S., Quarato, P. P., Mascia, A., D'Aniello, A., Grammaldo, L. G. und Picardi, A. Acute postoperative seizures and long-term seizure outcome after surgery for hippocampal sclerosis. *Seizure* 2015a; 24: 59–62.
63. Di Gennaro, G., D'Aniello, A., Risi, M., Grillea, G., Quarato, P. P., Mascia, A. und Picardi, A. Temporal pole abnormalities in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical significance and seizure outcome after surgery. *Seizure* 2015b; 32: 84–91.
64. Duchowny, M., Jayakar, P., Resnick, T., Harvey, A. S., Alvarez, L., Dean, P., und Bruce, J. Epilepsy Surgery in the First Three Years of Life. *Epilepsia* 1998; 39(7): 737–743.

65. Elger, C. E. und Berkenfeld, R. S1-Leitlinie Erster Epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2017.
66. Elsharkawy, A. E., Alabbasi, A. H., Pannek, H., Schulz, R., Hoppe, M., Pahs, G., Nayel, M., Issa, A. und Ebner, A. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy research* 2008; 81(2-3): 97–106.
67. Elsharkawy, A. E., Pietilä, T. A., Alabbasi, A. H., Pannek, H. und Ebner, A. Long term outcome in patients not initially seizure free after resective epilepsy surgery. *Seizure* 2011; 20(5): 419–424.
68. Engel, J., Van Ness P. C., Rasmussen, T. B. und Ojemann, L. M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J. (ed). *Surgical Treatment of The Epilepsies*, Second Edition. Raven Press New York 1993: 609–622.
69. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796–803.
70. Engel, J., Wiebe, S. und French, J. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards. Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60(4): 538–547.
71. Engel, J., McDermott MP. und Wiebe, S. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307(9): 922–930.
72. Erba, G., Winston, K. R., Adler, J. R., Welch, K., Ziegler, R. und Hornig, G. W. Temporal lobectomy for complex partial seizures that began in childhood. *Surgical Neurology* 1992; 38(6): 424–432.

73. Filho, G. M., Mazetto, L., Gomes, F. L., Marinho, M. M., Tavares, I. M., Caboclo, L. O. und Yacubian, E. M. Pre-surgical predictors for psychiatric disorders following epilepsy surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy research* 2012; 102(1-2): 86–93.
74. Fisher, R., Acevedo, C. und Arzimangolou A. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsy* 2014; 55(4): 475–482.
75. Fisher, R., Cross, J.H. und D'Souza, C. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58(4): 531–542.
76. Fisher, R., Cross, J.H., D'Souza, C. et al. Anleitung („instruction manual“) zur Anwendung der operationalen Klassifikation von Anfallsformen der ILAE 2017. *Zeitschrift für Epileptologie* 2018; 31(5): 282–295.
77. French, J. A. und Faught, E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009; 50(8): 63–68.
78. Furlan, A. E., da Silva, S. C., Marques, L. H. und Araujo Filho, G. M. Are psychogenic nonepileptic seizures risk factors for a worse outcome in patients with refractory mesial temporal epilepsy submitted to surgery? Results of a retrospective cohort study. *Epilepsy & behavior: E&B* 2019; 93: 12–15.
79. Garcia, P. A., Barbaro, N. M. und Laxer, K. D. The prognostic value of post-operative seizures following epilepsy surgery. *Neurology* 1991; 41(9): 1511–1512.
80. Garcia, P. A., Laxer, K. D., Barbaro, N. M. und Dillon, W. P. Prognostic Value of Qualitative Magnetic Resonance Imaging Hippocampal Abnormalities in Patients Undergoing Temporal Lobectomy for Medically Refractory Seizures. *Epilepsia* 1994, 35(3): 520–524.



81. Gilliam, F., Wyllie, E., Kashden, J., Faught, E., Kotagal, P., Bebin, M. und Kuzniecky, R. Epilepsy surgery outcome: comprehensive assessment in children. *Neurology* 1997a; 48(5): 1368–1374.
82. Gilliam, F., Bowling, S., Bilir, E., Thomas, J., Faught, E., Morawetz, R. und Kuzniecky, R. Association of Combined MRI, Interictal EEG, and Ictal EEG Results with Outcome and Pathology After Temporal Lobectomy. *Epilepsia* 1997b; 38(12): 1315–1320.
83. Giridharan, N., Horn, P. S., Greiner, H. M., Holland, K. D., Mangano, F. T. und Arya, R. Acute postoperative seizures as predictors of seizure outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy research* 2016; 127: 119–125.
84. Goldenholz, D. M., Jow, A., Khan, O. I., Bagić, A., Sato, S., Auh, S. und Theodore, W. H. Preoperative prediction of temporal lobe epilepsy surgery outcome. *Epilepsy research* 2016; 127: 331–338.
85. Goldstein, R., Harvey, A. S., Duchowny, M., Jayakar, P., Altman, N., Resnick, T. und Alvarez, L. Preoperative clinical, EEG, and imaging findings do not predict seizure outcome following temporal lobectomy in childhood. *Journal of child neurology* 1996; 11(6): 445–450.
86. Grewe, P., Schulz, R., Woermann, F. G., Brandt, C., Doll, A., Hoppe, M. und Bien, C. G. Very long-term outcome in resected and non-resected patients with temporal lobe epilepsy with medial temporal lobe sclerosis: A multiple case-study. *Seizure* 2019; 67: 30–37.
87. Guarnieri, R., Walz, R., Hallak, J. E., Coimbra, E., Almeida, E., Cescato, M. P. und Sakamoto, A. C. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy & behavior: E&B* 2009; 14(3): 529–534.

88. Hanáková, P., Brázdil, M., Novák, Z., Hemza, J., Chrastina, J., Ošlejšková, H. und Kuba, R. Long-term outcome and predictors of resective surgery prognosis in patients with refractory extratemporal epilepsy. *Seizure* 2014; 23(4): 266–273.
89. Haneef, Z., Stern, J. und Dewar, S. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010; 75(8): 699–704
90. Harward, S. C., Chen, W. C., Rolston, J. D., Haglund, M. M. und Englot, D. J. Seizure Outcomes in Occipital Lobe and Posterior Quadrant Epilepsy Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery* 2018; 82(3): 350–358.
91. Helmstaedter, C., Beeres, K., Elger, C. E., Kuczaty, S., Schramm, J. und Hoppe, C. Cognitive outcome of pediatric epilepsy surgery across ages and different types of surgeries: A monocentric 1-year follow-up study in 306 patients of school age. *Seizure* 2020; 77: 86–92.
92. Henry, T. und Chugani, H. Positron emission tomography. In: Engel J. und Pedley, T. (ed). *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia 1997: 947–968.
93. Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J. und Brodie, M. J. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy research* 2007; 75(2-3): 192–196.
94. Holmes, M. D., Dodrill, C. B., Ojemann, G. A., Wilensky, A. J. und Ojemann, L. M. Outcome following surgery in patients with bitemporal interictal epileptiform patterns. *Neurology* 1997; 48(4): 1037–1040.
95. Holmes, M. D., Born, D. E., Kutsy, R. L., Wilensky, A. J., Ojemann, G. A. und Ojemann, L. M. Outcome after surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Seizure* 2000a; 9(6): 407–411.

96. Holmes, M. D., Kutsy, R. L., Ojemann, G. A., Wilensky, A. J. und Ojemann, L. M. Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. *Clinical Neurophysiology* 2000b; 111(10): 1802–1808.
97. Hong, K.-S., Lee, S. K., Kim, J.-Y., Lee, D.-S. und Chung, C.-K. Pre-surgical evaluation and surgical outcome of 41 patients with non-lesional neocortical epilepsy. *Seizure* 2002; 11(3): 184–192.
98. Hussain, S. A., Mathern, G. W., Hung, P., Weng, J., Sankar, R. und Wu, J. Y. Intraoperative fast ripples independently predict postsurgical epilepsy outcome: Comparison with other electrocorticographic phenomena. *Epilepsy research* 2017; 135: 79–86.
99. Hwang, Y. H., Jung, N. Y., Park, C. K., Chang, W. S., Jung, H. H. und Chang, J. W. Factors Related to the Clinical Outcomes of Surgery for Extra-Temporal Lobe Epilepsy: Long-Term Follow-Up Results. *World neurosurgery* 2018; 115: 645-649.
100. Ibrahim, G. M., Fallah, A., Albert, G. W., Withers, T., Otsubo, H., Ochi, A. und Rutka, J. T. Occipital lobe epilepsy in children: characterization, evaluation and surgical outcomes. *Epilepsy research* 2012; 99(3): 335–345.
101. International League Against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30(4): 389–399.
102. Ives-Deliperi, V. und Butler, J. T. Quality of life one year after epilepsy surgery. *Epilepsy & behavior: E&B* 2017; 75: 213–217.
103. IPFMA. Mental and neurological disorders. 2012.

104. Jack, C. R., Sharbrough, F. W., Cascino, G. D., Hirschorn, K. A., O'Brien, P. C. und Marsh, W. R. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Annals of neurology* 1992; 31(2): 138–146.
105. Jain, P., Tomlinson, G., Snead, C., Sander, B. und Widjaja, E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2018; 89(11): 1138–1144.
106. Jayalakshmi, S., Vooturi, S., Vadapalli, R., Somayajula, S., Madigubba, S. und Panigrahi, M. Outcome of surgery for temporal lobe epilepsy in adults- A cohort study. *International journal of surgery* 2016; 36: 443–447.
107. Jeha, L. E., Najm, I. M., Bingaman, W. E., Khandwala, F., Widdess-Walsh, P., Morris, H. H., und Comair, Y. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006; 66(12): 1938–1940.
108. Jehi, L. E., O'Dwyer, R., Najm, I., Alexopoulos, A. und Bingaman, W. A longitudinal study of surgical outcome and its determinants following posterior cortex epilepsy surgery. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2040–2052.
109. Jehi, L. E., Irwin, A. I., Kayyali, H., Vadera, S., Bingaman, W. und Najm, I. Levetiracetam may favorably affect seizure outcome after temporal lobectomy. *Epilepsia* 2012; 53(6): 979-986.
110. Jennum, P., Dhuna, A., Davies, K., Fiol, M. und Maxwell, R. Outcome of resective surgery for intractable partial epilepsy guided by subdural electrode arrays. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993; 87(6): 434–437.
111. Jeong, S.-W., Lee, S. K., Kim, K.-K., Kim, H., Kim, J.-Y. und Chung, C.-K. Prognostic Factors in Anterior Temporal Lobe Resections for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(12):1735–1739.

112. Jiménez-Jiménez, D., Martín-López, D., Masood, M. A., Selway, R. P., Valentín, A. und Alarcón, G. Prognostic value of the second ictal intracranial pattern for the outcome of epilepsy surgery. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2016; 127(1): 230–237.
113. Jobst, B. C., Williamson, P. D., Thadani, V. M., Gilbert, K. L., Holmes, G. L., Morse, R. P. und Roberts, D. W. Intractable occipital lobe epilepsy: clinical characteristics and surgical treatment. *Epilepsia* 2010; 51(11): 2334–2337.
114. Jones-Gotman, M., Smith, M. und Zatore, R. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic zone. In: Engel J. (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition*. Raven Press New York 1993: 245–261.
115. Josephson, C. B., Dykeman, J., Fiest, K. M., Liu, X., Sadler, R. M., Jette und Wiebe, S. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013; 80(18): 1669–1676.
116. Kilpatrick, C., Cook, M., Kaye, A., Murphy, M. und Matkovic, Z. Non-invasive investigations successfully select patients for temporal lobe surgery. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1997; 63(3): 327–333.
117. Kim, Y. D., Heo, K., Park, S. C., Huh, K., Chang, J. W., Choi, J. U., et al. Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(2): 251–257.
118. Kinsella, D. W., Averill, C. A., Berkovic, S. F. und McIntosh, A. M. Significance of post-operative auras after temporal lobectomy: a surprising methodological trap. *Epilepsy & behavior: E&B* 2012; 23(3): 348–352.

119. Kivelev, J., Koskela, E., Setälä, K., Niemelä, M. und Hernesniemi, J. Long-term visual outcome after microsurgical removal of occipital lobe cavernomas. *Journal of neurosurgery* 2012; 117(2): 295–301.
120. Kobulashvili, T., Kuchukhidze, G., Brigo, F., Zimmermann, G., Höfler, J., Leitinger, M. und Trinka, E. Diagnostic and prognostic value of noninvasive long-term video-electroencephalographic monitoring in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis from the EPILEPSY consortium. *Epilepsia* 2018; 59(12): 2272–2283.
121. Kogias, E., Klingler, J.-H., Urbach, H., Scheiwe, C., Schmeiser, B., Doostkam, S. und Altenmüller, D.-M. 3 Tesla MRI-negative focal epilepsies: Pre-surgical evaluation, postoperative outcome and predictive factors. *Clinical neurology and neurosurgery* 2017; 163: 116–120.
122. Kovac, S., Vakharia, V. N., Scott, C. und Diehl, B. Invasive epilepsy surgery evaluation. *Seizure* 2017; 44: 125–136.
123. Krucoff, M. O., Chan, A. Y., Harward, S. C., Rahimpour, S., Rolston, J. D., Muh, C. und Englot, D. J. Rates and predictors of success and failure in repeat epilepsy surgery: A meta-analysis and systematic review. *Epilepsia* 2017; 58(12): 2133–2142.
124. Kurthen, M., Grunwald, T., Huppertz, H. J., Bernays, R. und Bertalanffy, H. Epilepsiechirurgie. Wann, wie und mit welchem Ergebnis? *ARS MEDICI* 2010; 8: 322–332.
125. Kuzniecky, R., Burgard, S., Faught, E., Morawetz, R. und Bartolucci, A. Predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Archives of neurology* 1993; 50(1): 65–69.
126. Kuzniecky, R. I., Burgard, S., Bilir, E., Morawetz, R., Gilliam, F., Faught, E. und Palmer, C. Qualitative MRI Segmentation in Mesial Temporal Sclerosis. *Epilepsia* 1996; 37(5): 433–439.

127. Kuzniecky, R., Gilliam, F., Morawetz, R., Faught, E., Palmer, C. und Black, L. Occipital lobe developmental malformations and epilepsy: clinical spectrum, treatment, and outcome. *Epilepsia* 1997; 38(2): 175–181.
128. Kwan, P., Arzimanoglou, A. und Berg, A. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–1077.
129. Kwan, P. und Brodie, M. J. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine* 2000; 342(5): 314–319.
130. Lachhwani, D. K., Loddenkemper, T., Holland, K. D., Kotagal, P., Mascha, E., Bingaman, W. und Wyllie, E. Discontinuation of medications after successful epilepsy surgery in children. *Pediatric neurology* 2008; 38(5): 340–344.
131. Ladino, L.D., Hernández-Ronquillo, L. und Téllez-Zenteno, J.F. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a metaanalysis. *Epilepsy Research* 2014; 108(4): 765–774.
132. Lamberink, H. J., Boshuisen, K., Otte, W. M., Geleijns, K. und Braun, K. P. Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2018; 59(3): 28–33.
133. Lee, S., Young Lee, S., Kim, D.-W., Soo Lee, D. und Chung, C.-K. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome, and role of diagnostic modalities. *Epilepsia* 2005; 46(5): 688–695.
134. Li, L. M., Cendes, F., Watson, C., Andermann, F., Fish, D. R., Dubeau, F. und Arnold, D. L. Surgical treatment of patients with single and dual pathology: relevance of lesion and of hippocampal atrophy to seizure outcome. *Neurology* 1997; 48(2): 437–444.

135. Li, L. M., Cendes, F., Andermann, F., Watson, C., Fish, D. R., Cook, M. J. und Arnold, D. L. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain: a journal of neurology* 1999; 122: 799–805.
136. Liava, A., Francione, S., Tassi, L., Lo Russo, G., Cossu, M., Mai, R. und Dalla Bernardina, B. Individually tailored extratemporal epilepsy surgery in children: anatomo-electro-clinical features and outcome predictors in a population of 53 cases. *Epilepsy & behavior: E&B* 2012; 25(1): 68–80.
137. Liava, A., Mai, R., Tassi, L., Cossu, M., Sartori, I., Nobili, L. und Francione, S. Paediatric epilepsy surgery in the posterior cortex: a study of 62 cases. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape* 2014; 16(2): 141–164.
138. Liu, X., Xu, J., Mao, K., Wang, M., Ren, P., Lei, D. und Zhang, H. Risk Factors Analyses for Seizure Recurrence in Different Periods After Refractory Epilepsy Surgery: A Prospective Single-Center Study. *World neurosurgery* 2018; 112: 454–464.
139. Lohmann, H. Funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) zur Bestimmung der Lateralisation von Hirnfunktionen: Von der Forschung zur klinischen Anwendung. *Klinische Neurophysiologie* 2007; 38(1): 38–46.
140. Lopez-Gonzalez, M. A., Gonzalez-Martinez, J. A., Jehi, L., Kotagal, P., Warbel, A. und Bingaman, W. Epilepsy surgery of the temporal lobe in pediatric population: a retrospective analysis. *Neurosurgery* 2012; 70(3): 684–692.
141. Lorenzo, N. Y., Parisi, J. E., Cascino, G. D., Jack, C. R., Richard Marsh, W. und Hirschorn, K. A. Intractable frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 1995; 20(2): 171–178.



142. Losurdo, A., Proserpio, P., Cardinale, F., Gozzo, F., Tassi, L., Mai, R. und Nobili, L. Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy research* 2014; 108(5): 953–962.
143. Lowe, N. M., Eldridge, P., Varma, T. und Wieshmann, U. C. The duration of temporal lobe epilepsy and seizure outcome after epilepsy surgery. *Seizure* 2010; 19(5): 261–263.
144. Malla, B. R., O'Brien, T. J., Cascino, G. D., So, E. L., Radhakrishnan, K., Silbert, P. und Marsh, W. R. Acute postoperative seizures following anterior temporal lobectomy for intractable partial epilepsy. *Journal of neurosurgery* 1998; 89(2): 177–182.
145. Malmgren, K. und Edelvik, A. Long-term outcomes of surgical treatment for epilepsy in adults with regard to seizures, antiepileptic drug treatment and employment. *Seizure* 2017; 44: 217–224.
146. Mathern, G., Giza, C., Yudovin, S., Vinters, H., Peacock, W., Shewmon, D. und Shields, W. Postoperative Seizure Control and Anti-epileptic Drug Use in Pediatric Epilepsy Surgery Patients. *Epilepsia* 1999; 40(12): 1740–1749.
147. Marson A., Al-Kharusi A. und Alwaidh M. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007a; 369(9566): 1000–1015.
148. Marson AG., Al-Kharusi AM. und Alwaidh M. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007b, 369(9566): 1016–1026.
149. Menon, R., Rathore, C., Sarma, S. P. und Radhakrishnan, K. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology* 2012; 79(8): 770–776.

150. Meyding-Lamadé, U. und Steinmann, A. Pharmakoresistente Epilepsie. *Arzneiverordnung in der Praxis- Therapie aktuell* 2015; 42(2): 52–56.
151. Morace, R., Casciato, S., Quarato, P., Mascia, A., D'Aniello, A., Grammaldo, L. und Esposito, V. Long-term seizure outcome in frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & behavior: E&B* 2019; 90: 93–98.
152. Morris, H., Matkovic, Z., Estes, M., Prayson, Y., Comair, Y., Turnbull, J. und Wyllie, E. Ganglioglioma and Intractable Epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(3): 307–313.
153. Ngo, L., Sperling, M. R., Skidmore, C., Mintzer, S. und Nei, M. Absolute spike frequency as a predictor of surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2017; 47: 83–86.
154. Novais, F., Pestana, L. C., Loureiro, S., Andrea, M., Figueira, M. L. und Pimentel, J. Clinical determinants of psychopathological outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsy & behavior: E&B* 2019; 97: 111–117.
155. O'Brien, T. J., Kilpatrick, C., Murrie, V., Vogrin, S., Morris, K. und Cook, M. J. Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions. A clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases. *Brain: a journal of neurology* 1996; 119: 2133–2141.
156. O'Brien, T., So, E., Mullan, B., Hauser, M., Brinkmann, B., Bohnen, N., Hanson, D., Cascino, G., Jack, C. und Sharbrough, F. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50(2): 445-454.
157. O'Brien, T. J., So, E. L., Mullan, B. P., Cascino, G. D., Hauser, M. F., Brinkmann, B. H. und Meyer, F. B. Subtraction periictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2000; 55(11): 1668–1677.

158. O'Dwyer, R., Byrne, R., Lynn, F., Nazari, P., Stoub, T., Smith, M. und Sani, S. Age is but a number when considering epilepsy surgery in older adults. *Epilepsy & behavior: E&B* 2019; 91: 9–12.
159. Özkan, H., Çetinkaya, M., Köksal, N. und Yapici, Ş. Severe fetal valproate syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011; 24(3): 521–524.
160. Panigrahi, M., Vooturi, S., Vadapalli, R., Somayajula, S., Madigubba, S. und Jayalakshmi, S. Predictors of outcome of surgery in adults with mesial lesional temporal lobe epilepsy. *International Journal of Epilepsy* 2015; 2(2): 78–83.
161. Paolicchi, J. M., Jayakar, P., Dean, P., Yaylali, I., Morrison, G., Prats, A. und Duchowny, M. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54(3): 642–647.
162. Park, K., Lee, S., Chu, K., Jung, K., Bae, E., Kim, J., Lee, J., Lee, S. und Chung, C. Withdrawal of antiepileptic drugs after neocortical epilepsy surgery. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2010; 67(2): 230–238.
163. Pati, S. und Alexopoulos, A. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77(7): 457–567.
164. Pinheiro-Martins, A., Bianchin, M., Velasco, T., Terra, V., Araújo, D., Wichert-Ana, L. und Sakamoto, A. Independent predictors and a prognostic model for surgical outcome in refractory frontal lobe epilepsy. *Epilepsy research* 2012; 99(1-2): 55–63.

165. Pohlmann-Eden, B., Beghi, E., Camfield, C. und Camfield, P. The first seizure and its management in adults and children. *Bmj* 2006; 332(7537): 339–342.
166. Poon, T., Lui, C., Chan, I. und Siu, D. Updated review: drug-resistant epilepsy and presurgical evaluation of epilepsy surgery. *Hong Kong medical journal* 2018; 24: 610–616.
167. Prevedello, D. M., Sandmann, M. C. und Ebner, A. Prognostic factors in mesial temporal lobe epilepsy surgery. *Arquivos de Neuro Psiquiatria* 2000; 58: 207–213.
168. Radhakrishnan, K., So, E., Silbert, P., Jack, C., Cascino, G., Sharbrough, F. W. und O'Brien, P. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 1998; 51(2): 465–471.
169. Radhakrishnan, A., Menon, R., Menon, D., Singh, A., Radhakrishnan, N., Vilanilam, G. und Thomas, S. Early resective surgery causes favorable seizure outcome in malformations of cortical development. *Epilepsy research* 2016a; 124: 1–11.
170. Radhakrishnan, A., Abraham, M., Vilanilam, G., Menon, R., Menon, D., Kumar, H. und Thomas, S. Surgery for "Long-term epilepsy associated tumors (LEATs)": Seizure outcome and its predictors. *Clinical neurology and neurosurgery* 2016b; 141: 98–105.
171. Radhakrishnan, A., Menon, R., Abraham, M., Vilanilam, G., Sharma, S., Thomas, B. und Thomas, S. Predictors of outcome after surgery in 134 children with drug-resistant TLE. *Epilepsy research* 2018a; 139: 150–156.

172. Radhakrishnan, A., Menon, R., Chandran, A., Thomas, S., Vilanilam, G., Abraham, M., Menon, D., Soumya, V. Thomas, B., Kesavadas, C., Cherian, E. und Sarma, S. Do auras predict seizure outcome after temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy research* 2018b; 147: 109–114.
  
173. Ramantani, G., Cosandier-Rimélé, D., Schulze-Bonhage, A., Maillard, L., Zentner, J. und Dümpelmann, M. Source reconstruction based on subdural EEG recordings adds to the presurgical evaluation in refractory frontal lobe epilepsy. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2013; 124(3): 481–491.
  
174. Rathore, C., George, A., Kesavadas, C., Sarma, P. und Radhakrishnan, K. Extent of initial injury determines language lateralization in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS). *Epilepsia* 2009; 50(10): 2249–2255.
  
175. Rathore, C., Panda, S., Sarma, P. S. und Radhakrishnan, K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2011; 52(3): 627–635.
  
176. Rausch, R., Silfvenius, H., Wieser, H., Dodrill, C. Meador, K. und Jones-Gotman, M. Intraarterial amobarbital procedures. In: Engel J. (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition*. Raven Press New York 1993: 341–357.
  
177. Ravat, S., Iyer, V., Muzumdar, D., Shah, U., Pradhan, P., Jain, N. und Godge, Y. Clinical characteristics, surgical and neuropsychological outcomes in drug resistant tumoral temporal lobe epilepsy. *International journal of surgery* 2016; 36: 436–442.
  
178. Reif, P. S., Strzelczyk, A. und Rosenow, F. The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. *Seizure* 2016; 41: 191–195.

179. Reiter, L. Drohender Anfall Mangelnde Therapietreue bei Epileptikern- Ursachen und Maßnahmen. Deutsche Apotheker Zeitung 2015; 31: 44.
180. Reynolds, E. und Shorvon, S. Monotherapy or polytherapy for epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 1–10.
181. Roessler, K., Kasper, B. S., Heynold, E., Coras, R., Sommer, B., Rampp, S. und Buchfelder, M. Intraoperative Magnetic-Resonance Tomography and Neuronavigation During Resection of Focal Cortical Dysplasia Type II in Adult Epilepsy Surgery Offers Better Seizure Outcomes. *World neurosurgery* 2018; 109: 43–49.
182. Rossi, G. F., Colicchio, G. und Scerrati, M. Resection surgery for partial epilepsy. Relation of surgical outcome with some aspects of the epileptogenic process and surgical approach. *Acta Neurochirurgica* 1994; 130(1-4): 101–110.
183. Rubboli, G., Sabers, A., Uldall, P. und Malmgren, K. Management of Antiepileptic Treatment After Epilepsy Surgery - Practices and Problems. *Current pharmaceutical design* 2017; 23(37): 5749–5759.
184. Ryvlin, P. und Rheims, S. Predicting epilepsy surgery outcome. *Current opinion in neurology* 2016; 29(2): 182–188.
185. Salanova, V., Andermann, F., Olivier, A., Rasmussen, T. und Quesney, L. F. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. *Surgery of occipital lobe epilepsy. Brain: a journal of neurology* 1992; 115: 1655–1680.
186. Salanova, V., Markand, O. und Worth, R. Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. *Archives of neurology* 1994; 51(10): 1008–1013.

187. Sander, J. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16(2): 165–170.
188. Sarkis, R., Jehi, L., Najm, I., Kotagal, P. und Bingaman, W. Seizure outcomes following multilobar epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012; 53(1): 44–50.
189. Scherrmann, J., Hoppe, C., Kuczaty, S., Sassen, R. und Elger, C. Vagusnerv-Stimulation: Neuer Behandlungsweg therapieresistenter Epilepsien und Depressionen. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98(15): 990–992
190. Schiller, Y., Cascino, G., So, E. und Marsh, W. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54(2): 346–346.
191. Schmeiser, B., Zentner, J., Steinhoff, B. J., Brandt, A., Schulze-Bonhage, A., Kogias, E. und Hammen, T. The role of presurgical EEG parameters and of reoperation for seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2017; 51: 174–179.
192. Schmidt, D., Baumgartner, C. und Löscher, W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004; 45(2): 179–186.
193. Schneble, H. Lebenserwartung, Todesursachen, plötzlicher Tod. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie 2013; Juni: 1–2.
194. Schulz, R., Lüders, H., Hoppe, M., Tuxhorn, I., May, T. und Ebner, A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(5): 564–570.

195. Schulze-Bonhage, A. Tiefe Hirnstimulation als neuer Therapieansatz bei Epilepsien. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106(24): 407–412.
196. Schulze-Bonhage, A. und Zentner, J. Prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014, 111(18): 313–320.
197. Schumm, W., Pratt, K., Hartenstein, J., Jenkins, B. und Johnson, G. Determining statistical significance (alpha) and reporting statistical trends: Controversies, issues, and facts. *Comprehensive Psychology* 2013; 2(10): 1–6.
198. Semah, F., Picot, M.C., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., Cavalcanti, D. und Baulac, M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–1262.
199. Shah, P., Bernabei, J. M., Kini, L. G., Ashourvan, A., Boccanfuso, J., Archer, R. und Litt, B. High interictal connectivity within the resection zone is associated with favorable post-surgical outcomes in focal epilepsy patients. *Neuro Image: Clinical* 2019; 23: 101908.
200. Shan, X., Fan, X., Liu, X., Zhao, Z., Wang, Y. und Jiang, T. Clinical characteristics associated with postoperative seizure control in adult low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncology* 2018; 20(3): 324–331.
201. Shi, J., Gao, Z., Gao, J., Li, G. und Chen, Y. Predictors and outcome surgery for posterior cortex epilepsies. *Clinical neurology and neurosurgery* 2018; 171: 124–128.
202. Sinclair, D. B., Wheatley, M., Snyder, T., Gross, D. und Ahmed, N. Posterior resection for childhood epilepsy. *Pediatric neurology* 2005; 32(4): 257–263.



203. Shorvon, S. und Reynolds, E. Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *British Medical Journal* 1977; 1(6077): 1635–1637.
204. Shorvon, S. und Reynolds, E. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *British Medical Journal* 1979; 2(6197): 1023–1025.
205. Smyth, M., Limbrick, D., Ojemann, J., Zempel, J., Robinson, S., O'Brien, D. und Park, T. Outcome following surgery for temporal lobe epilepsy with hippocampal involvement in preadolescent children: emphasis on mesial temporal sclerosis. *Journal of neurosurgery* 2007; 106: 205–210.
206. Spencer, S., So, N., Engel, J., Williamson, P., Levesque, M. und Spencer, D. Depth electrodes. In: Engel J. (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*, Second Edition. Raven Press New York 1993: 359-376.
207. Sperling, M., O'Connor, M., Saykin, A., Phillips, C., Morrell, M., Bridgman, P. und Gonatas, N. A noninvasive protocol for anterior temporal lobectomy. *Neurology* 1992; 42(2): 416–422.
208. Srikiyvilakul, T., Lerdlum, S., Tepmongkol, S., Shuangshoti, S. und Locharernkul, C. Outcome of temporal lobectomy for hippocampal sclerosis in older patients. *Seizure* 2011; 20(4): 276–279.
209. Statista. Umfrage in Deutschland zur Unverträglichkeit ausgewählter Medikamente. 2019.
210. Sütterlin, S., Hoßmann, I. und Klingholz, R. Demenz-Report: wie sich die Regionen in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf die Alterung der Gesellschaft vorbereiten können. Berlin: Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung 2011.
211. Swartz, B., Tomiyasu, U., Delgado-Escueta, A., Mandelkern, M. und Khonsari, A. Neuroimaging in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33(4): 624–634.

212. Sylaja, P., Radhakrishnan, K., Kesavadas, C. und Sarma, P. Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia* 2004; 45(7): 803–808.
213. Téllez-Zenteno, J.F., Dhar, R. und Wiebe, S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128(5): 1188–1198.
214. Téllez-Zenteno, J.F., Dhar, R. und Hernandez-Ronquillo, L. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130(2): 334–345.
215. Téllez-Zenteno, J.F., Hernandez-Ronquillo, L. und Moien-Afshari, F. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful surgery: who and when? *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape* 2012; 14(4): 363–370.
216. Thompson, P., Baxendale, S., McEvoy, A. und Duncan, J. Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure* 2015; 29: 41–45.
217. Tonini, C., Beghi, E., Berg, A., Bogliun, G., Giordano, L., Newton, R. und Wiebe, S. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research* 2004; 62(1): 75–87.
218. Toth, M., Papp, K., Gede, N., Farkas, K., Kovacs, S., Isnard, J. und Janszky, J. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2019; 70: 12–19.

219. Trinka, E., Marson, A.G. und van Paesschen, W. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013; 84(10): 1138–1147.
220. Vakharia, V., Duncan, J., Witt, J., Elger, C., Staba, R. und Engel, J. Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Annals of neurology* 2018; 83(4): 676–690.
221. Vogt, H. Aktuelle medikamentöse Epilepsiebehandlung im Erwachsenenalter. *Psychiatrie & Neurologie* 2013; 4: 30–37.
222. Walther, K., Onugoren, M., Buchfelder, M., Gollwitzer, S., Graf, W., Kasper, B. und Hamer, H. Psychosocial outcome in epilepsy after extratemporal surgery. *Epilepsy & behavior: E&B* 2018; 81: 94–100.
223. Wang, X., Zhang, C., Wang, Y., Hu, W., Shao, X., Zhang, J.-G. und Zhang, K. Prognostic factors for seizure outcome in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy: A meta-analysis and systematic review. *Seizure* 2016; 38: 54–62.
224. Wasade, V., Elisevich, K., Tahir, R., Smith, B., Schultz, L., Schwalb, J. und Spanaki-Varelas, M. Long-term seizure and psychosocial outcomes after resective surgery for intractable epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B* 2015; 43: 122–127.
225. Weinand, M., Wyler, A., Richey, E., Phillips, B. und Somes, G. Long-term ictal monitoring with subdural strip electrodes: prognostic factors for selecting temporal lobectomy candidates. *Journal of neurosurgery* 1992; 77(1): 20–28.

226. Weinand, M., Kester, M., Labiner, D. und Ahern, G. Time from ictal subdural EEG seizure onset to clinical seizure onset: prognostic value for selecting temporal lobectomy candidates. *Neurological research* 2001; 23(6): 599–604.
227. West, S., Nevitt, S., Cotton, J., Gandhi, S., Weston, J., Sudan, A., Ramirez, R. und Newton, R. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 6: 1–164.
228. WidO. Versorgungs-Report 2015/2016. 2016.
229. Wiebe, S., Blume, W. und Girvin, J. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(5): 311–318.
230. Wieser, H., Quesney, L. und Morris H. Foramen ovale and Peg electrodes. In: Engel J. (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*, Second Edition. Raven Press New York 1993: 331–339.
231. Wieser, H., Blume, W., Fish, D., Goldensohn, E., Hufnagel, A., King, D., Sperling, M. und Lüders, H. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizureers following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42(2): 282–286.
232. Williamson, P., Thadani, V., Darcey, T., Spencer, D., Spencer, S. und Mattson, R. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Annals of neurology* 1992; 31(1): 3–13.
233. Worrell, G., So, E., Kazemi, J., O'Brien, T., Mosewich, R., Cascino, G., Meyer, F. und Marsh, W. Focal ictal  $\beta$  discharge on scalp EEG predicts excellent outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2002; 43(3): 277–282.

234. Wyler, A., Hermann, B. und Somes, G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995; 37(5): 982–990.
235. Wyllie, E., Comair, Y., Kotagal, P., Bulacio, J., Bingaman, W. und Ruggieri, P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Annals of neurology* 1998; 44(5): 740–748.
236. Xu, C., Yu, T., Zhang, G., Wang, Y. und Li, Y. Prognostic Factors and Longitudinal Change in Long-Term Outcome of Frontal Lobe Epilepsy Surgery. *World neurosurgery* 2019; 121: 32–38.
237. Yang, P., Jia, Y., Lin, Q., Mei, Z., Chen, Z., Zheng, Z. und Zhong, Z. Intractable occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical treatment, and a systematic review of the literature. *Acta neurochirurgica* 2015; 157(1): 63–75.
238. Yun, C.-H., Lee, S. K., Lee, S.Y., Kim, K.K., Jeong, S.W. und Chung, C.-K. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 2006; 47(3): 574–579.
239. Zentner, J., Hufnagel, A., Wolf, H. K., Ostertun, B., Behrens, E., Campos, M. G. und Schramm, J. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995; 58(6): 666–673.
240. Zentner, J., Hufnagel, A., Ostertun, B., Wolf, H., Behrens, E., Campos, M. und Schramm, J. Surgical Treatment of Extratemporal Epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(11): 1072–1080.
241. Zhang, L., Jiang, X., Zhou, D., Zhang, H., Bao, S. und Li, J. Postoperative seizure outcome and timing interval to start antiepileptic drug withdrawal: A retrospective observational study of non-neoplastic drug resistant epilepsy. *Scientific reports* 2018; 8(1): 1–8.

242. Zigouris, A., Alexiou, G., Themistocleous, M. und Voulgaris, S. AED Strategy after Refractory Epilepsy Surgery. *Current pharmaceutical design* 2017; 23(42): 6505–6507.
243. Xia, L., Ou, S. und Pan, S. Initial response to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy as a predictor of long-term outcome. *Frontiers in neurology* 2017; 8: 658.

## G. Anhang

### 1. Überblick über Status Quo der Forschung

**Tabelle 7: Überblick über relevante Vorstudien**

Legende: hochsignifikant (\*\*), signifikant (\*), Trend (~), positiver Effekt (+), negativer Effekt (-), kein Effekt (/)

<i>Studie</i>	<i>Patientengruppe</i>	<i>Operation</i>	<i>Outcome</i>	<i>(signifikante/nicht-signifikante) Prädiktoren</i>
Adam et al. (1996)	30 Patienten mit mesialer TLE	anteromediale temporale Resektion	Engel Class I	divergierende Kopfhaut-EEG Features (-) unübliche Auren (-) kein MTS-Befund in MRT (-) FDG-PET Hypermetabolismus (-)
Adelson et al. (1992)	33 Kinder	(erweiterte) temporale Temporalappenresektionen		PET
Al-Kaylani et al. (2007)	57 Patienten mit mindestens 2-jähriger Anfallsfreiheit nach der OP	temporale Lobektomie	Anfallsfrei (Engel Klassifikation) nach Absetzen der Antikonvulsiva	Jüngeres Alter bei OP (+) Alter bei Ausbruch (/) Dauer der Epilepsie vor OP (/) Art der OP (/) Seite der OP (/) Risikofaktoren: z.B. Fieberkrämpfe (/) Art der Läsion (/)
Almubarak et al. (2014)	46 Patienten mit positivem MEG und iEEG	Epilepsiechirurgie	Anfallsfrei	Konkordanz MEG/iEEG (+)** komplette Resektion des MEG-Fokus (+)**

Arruda et al. (1996)	74 Patienten mit TLE	anteriore Temporallappenresektion, selektive Amygdala-hippokampektomie	Engel I und II	unilaterale mesiale Temporalatrophien (+)** OP-Art (/)
Arya et al. (2016)	47 Kinder mit pharmakoresistenter Epilepsie und negativem MRT	Resektion	ILAE 1	einzelne Anfalls-Semiologie und konkordantes iEEG (+)* tägliche Anfälle (-)* früherer Anfallsbeginn (-)* Anzahl präoperativ fehlgeschlagener Antikonvulsiva (-)*
Asadi-Pooya et al. (2015)	237 Patienten mit MTS-TLE	Epilepsiechirurgie	postoperatives Outcome: Anfallsfrei, Rezidiv	abdominale Auren (+)**
Asadi-Pooya et al. (2016a)	275 Patienten mit pharmakoresistenter MTS-TLE	Epilepsiechirurgie	postoperatives Outcome: Anfallsfrei, Rezidiv	tonisch-klonische Anfälle im Jahr vor OP (-)** Geschlecht (/) Herkunft (/) Epilepsie in Familie (/) Fieberkrämpfe (/) Historie status epilepticus (/) Dauer Epilepsie vor OP (/) IQ (/) Anfallsfrequenz (/)



Asadi-Pooya et al. (2016b)	95 Patienten mit pharmakoresistenter nicht-läsioneller Epilepsie	Epilepsiechirurgie	postoperatives Outcome: Anfallsfrei, Rezidiv	Fieberkrämpfe in Kindheit (-)* Geschlecht (/) Herkunft (/) Epilepsie in Familie (/) Historie status epilepticus (/) Dauer Epilepsie vor OP (/) Aura-Symptome (/) IQ (/) Anfallstyp (/) Anfallsfrequenz (/)
Asadi-Pooya et al. (2016c)	171 Patienten mit pharmakoresistenter mesialer TLE	Epilepsiechirurgie	postoperatives Outcome: Anfallsfrei, Rezidiv	präoperative tonisch-klonische Anfälle (-)** zeitliche Nähe der tonisch-klonischen Anfälle zu OP (-)*
Asadi-Pooya et al. (2017a)	1186 Patienten	temporale Resektion	postoperatives Outcome: Anfallsfrei, Rezidiv	auditive Auren (-)* Seite der Operation (/)
Asadi-Pooya et al. (2017b)	1186 Patienten mit pharmakoresistenter TLE	Epilepsiechirurgie	postoperatives Outcome: Anfallsfrei (mit/ohne Auren), Rezidiv	Geruchsaura (/)
Awad et al. (1991)	47 Patienten mit fokaler Epilepsie und strukturellen Hirnläsionen	Läsion-Biopsie, Maximale Entfernung der Läsion, Resektion der epileptogenen Zone		Ausmaß Resektion (+)** Fokusresektion (+) ~

Aykut-Bingol et al. (1998)	35 Patienten mit Anfällen im Okzipitallappen	Epilepsiechirurgie		Gering-gradige FCD (+) OP-Art (/)
Barba et al. (2005)	14 Patienten mit posteriorer Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Engel Class	Iktales Kopfhaut-EEG (fokal vs. nicht-fokal)* Komplette Resektion der epileptogenen Zone (+)** Fokale interiktale intrakranielle Aktivität (+) ~ Alter bei Anfallsausbruch (/) Alter bei OP (/) Anfallstyp (/) Anfallsfrequenz (/) Klinische Semiologie der Anfälle (/) Vorliegen einer Läsion (/) Ausmaß, Lokalisierung der epileptogenen Zone (/)
Battaglia et al. (2012)	12 Kinder mit Epilepsie mit parietalen und/oder okzipitalen Läsionen	Resektion der posterioren Läsionen	Engel Class I	Neuropsychologisches Outcome
Bautista et al. (1999)	13 Patienten extrahippokampaler Epilepsie	Extrahippokampale Resektion	Engel Class	über reseziertes Areal hinausgehende IEDs (-) fokale IED (+)
Berkovic et al. (1995)	135 Patienten	temporale Lobektomie		normales MRT (-)

Bidziński et al. (1992)	502 Patienten mit pharmakoresistenter chronischer Epilepsie (12 mit klarem okzipitalen Fokus)	Fokale oder totale okzipitale Lobektomie	Gutes Outcome: $\leq 2$ postoperative Anfälle pro Jahr	
Binder et al. (2008)	54 Patienten mit OLE	Okzipitale Läsionektomie, Topektomie	Engel Class I-IV	geringes Alter bei Epilepsieausbruch (+)* kurze Epilepsiedauer (+)**
Blume et al. (1991)	19 Patienten mit OLE	Posteriore Kortektomie		limitierte Resektion (-) multipler epileptogener Fokus (-)
Bonney et al. (2016)	Meta-Analyse Patienten mit DNET	(erweiterte) Läsionektomie,		Ausmaß der Resektion (+) Große Varianz in Anzahl anfallsfreier Patienten, die erfolgreich Medikation absetzen
Boshuisen et al. (2014)	95 Kinder mit postoperativen Anfällen nach Absetzen der Antikonvulsiva	Epilepsiechirurgie	Kürzere Zeit bis zum Anfallsrezidiv nach Absetzen der Antikonvulsiva	Inkomplette Resektion der epileptogenen Zone (+) Kürzere Zeit bis zum Absetzen der Antikonvulsiva (+) Unauffälliges MRT (/) Art der OP (/) Postoperative EEG Befunde (/) Multifokale Läsion im MRT (/) Art der Läsion (/)
Brainer-Lima et al. (1996)	32 Patienten mit Läsionen und intraoperativem ECoG	Entfernung der Läsion	Engel Class I	intraoperatives ECoG (+)

Britton et al. (1994)	51 Patienten mit fokaler Epilepsie aufgrund von gering-gradigen intracerebralen Neoplasmen (Tumoren)	Läsionektomie, Resektion der Läsion, Kortektomie		komplette Tumorresektion (+)
Burneo et al. (2005)	64 Patienten mit MTS	ATL		Afroamerikanische Herkunft (-)*
Caicoya et al. (2007)	7 Patienten mit OLE	Resektion	Engel Class I	Intrakranielles Monitoring für individuelle Planung der Resektion Eingeschränkte Resektionen haben gutes Outcome
Capraz et al. (2015)	141 Patienten mit MTS-TLE, negativem MRT und positivem FDG-PET	ATL	Engel Class I	Fieberkrämpfe (+) unilaterale ETPs (+) links-temporale Lokalisierung (+)
Casciato et al. (2017)	78 Patienten mit MTS-TLE und 3T-MRT	Epilepsiechirurgie		temporopolare Abnormalitäten (/)
Cascino et al. (1995)	165 Patienten mit nicht-läsioneller TLE	laterale temporale Neokortexresektion mit ECoG		Ausmaß Resektion (/) für Patienten mit/ohne hippocampale Strukturatrophy OP-Seite (/) Topographie akuter intrakranialer Spikes (/)
Cascino et al. (1996)	159 Patienten mit TLE	ATL		unilaterale mediale Temporallappenatrophy im MRT (+)** Routine-EEG-Befunde (/)

Chandra et al. (2014)	Patienten mit temporaler oder extratemporaler pharmakoresistenter Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Engel Class I	extratemporale Epilepsie: Konkordanz FDG-PET/iSPECT (+)** temporale Epilepsie: Konkordanz FDG-PET/iSPECT (/) Konkordanz FDG-PET/iSPET und MRT/Video-EEG (+)*
Chee et al. (1993)	40 Patienten mit TLE, ausschließlich temporalen interiktalen Spikes, ohne strukturelle Läsionen im MRT, mit FDG-PET	Epilepsiechirurgie	Anfallsfreiheit oder -reduktion $\geq 1$ Jahr nach der OP	unilateraler temporaler Hypermetabolismus im FDG-PET (/) interiktale temporale Spikes (+)
Choi et al. (2018)	58 Kinder & Jugendliche mit FCD Typ I und II	Resektion	Engel Class I	positive Läsion im MRT (+)* komplette Resektion (+)** FCD Typ IIb (+)*
Choi et al. (2019)	70 Kinder und Jugendliche mit FCD Typ I, II und IIIa	Resektion	Anfallsrezidiv nach Reduktion oder Absetzen der Antikonvulsiva	keine komplette Resektion (+) ETPs im postoperativen EEG (+) Zeitpunkt der Reduktion (/) Alter bei OP (/) Längere Epilepsiedauer (/) Positives MRT, sowohl 1,5T als auch 3T (/) Invasives Monitoring (/)
Conte et al. (2018)	640 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie			HS (+) kortikale Fehlentwicklung (-) TLE mit unbekannter Ätiologie (-)

Daniel et al. (2007)	13 Patienten mit extensiven Läsionen im posterioren Quadranten	Posteriore Quadrantektomie: anatomisch, funktional, peri-insular	Engel Class I	Konkordante prächirurgische Diagnostik
Davis et al. (2012)	43 Patienten mit OLE	Operation im posterioren Quadranten	Engel Class I-V	versive Kopfbewegung ohne visuelle Auren (-) nicht-fokales iktales Kopfhaut-EEG (-) Pathologie: andere als gering-gradiger Tumor oder kortikale Dysplasie (-) Auren-Typ im Temporallappen (-)
Delbeke et al. (1996)	38 Patienten mit unkontrollierbaren fokalen Anfällen, FDG-PET	temporale Resektion		interiktaler temporaler Hypermetabolismus im FDG-PET (+) Hypermetabolismus im mesialen Temporallappen (+)
Di Gennaro et al. (2012)	63 Patienten mit pharmakoresistenter extratemporaler Epilepsie, postoperatives EEG (2 Monate) und Video-EEG (12+24 Monate) im Wach- und Schlafzustand	Epilepsiechirurgie	Engel Class I	ETPs im postoperativen EEG (-)
Di Gennaro et al. (2013)	77 Patienten mit pharmakoresistenter extratemporaler Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Engel Class I	akute postoperative Anfälle (-) nicht-komplette Resektion (-)
Di Gennaro et al. (2015a)	139 Patienten mit pharmakoresistenter MTS-TLE	Resektion	Engel Class Ia	akute postoperative Anfälle (-)**
Di Gennaro et al. (2015b)	60 Patienten mit MTS-TLE und 1,5T-MRT	Epilepsiechirurgie		temporopolare Abnormalitäten (/)

Duchnowny et al. (1998)	31 Kinder < 3 Jahre mit fokaler Epilepsie	kortikale Resektion		OP-Art (/) Ausmaß des entfernten Kortex (/) bei nicht-läsionellen Patienten diskrete Läsion in präoperativer Neurobildgebung (+)
Elsharkawy et al. (2011)	266 Patienten, anfallsfrei innerhalb der ersten 6 Monate nach OP, postoperatives EEG (2 Jahre)	Epilepsiechirurgie		psychische Auren (-) Frequenz postoperativer fokaler und hypermotorischer Anfälle (-)
Erba et al. (1992)	46 Patienten mit Anfällen im Temporallappen	temporale Resektion	Anfallsfreiheit, Anfallskontrolle	Lange Epilepsiedauer (-) bei Patienten mit Tumor
Furlan et al. (2019)	81 Patienten mit MTS-TLE	kortikale Amygdalahippokampektomie	Engel Class I	psychogene nicht-epileptische Anfälle (/)
Garcia et al. (1991)	55 Patienten	temporale Lobektomie		einzelne bzw. am ersten Tag der OP auftretende Anfälle (vs. wiederholte oder später auftretende Anfälle) (+) postoperativer Anfallstyp (/) Ähnlichkeit postoperativer und präoperativer Anfälle (/)
Garcia et al. (1994)	51 Patienten mit TLE	temporale Lobektomie		ipsilaterale hippocampale Atrophie (+) ipsilateral erhöhtes hippocampales Signal im MRT (+)*
Gilliam et al. (1997a)	33 Kinder mit OP vor dem 12. Lebensjahre	extratemporale und kortikale Temporallappenresektion		Pathologische Gewebefunde (/) Seite der Resektion (/)
Gilliam et al. (1997b)	90 Patienten mit mesial-basaler TLE	ATL		Konkordanz von MRT/iEEG (+)*

Giridharan et al. (2016)	Meta-Analyse	Epilepsiechirurgie		akute Anfälle innerhalb von 24h nach OP (-)~ Semiologie akuter postoperativer Anfälle ≠ präoperativer Anfälle (-)~ keine akuten postoperativen Anfälle (+)**
Goldenholz et al. (2016)	118 Patienten	temporale Lobektomie		prächirurgische Diagnosetools: Video-EEG, Routine-EEG, iEEG, MRT
Goldstein et al. (1996)	33 Kinder mit TLE	individuell zugeschnittene temporale Lobektomie		tägliche Anfälle präoperativ (-) generalisierte motorische Anfälle (-) Entwicklungsverzögerung (-) unilaterale temporale EEG-Aktivität (-) jüngeres Alter bei Anfallsausbruch (+)~ jüngeres Alter bei OP (+)~ kürzere Epilepsiedauer (+)~ unilaterale temporale MRT-Läsion (+)~ OP rechtsseitig (+)~
Guarnieri et al. (2009)	186 Patienten mit MTS-TLE	Epilepsiechirurgie	Engel Class	prächirurgische Persönlichkeitsstörungen (-)** prächirurgische Angststörungen (-)**
Hanáková et al. (2014)	73 Patienten mit extratemporaler Epilepsie	Resektion	Engel Class I	im präoperativen MRT gefundene tumoröse Ätiologie und Lösung (+)**
Harward et al. (2018)	Meta-Analyse 584 Patienten mit pharmakoresistenter OLE	Resektion	Engel Class I	Alter < 18 Jahre (+)* Fokale Läsion in pathologischer Analyse (+)* Abnormales präoperatives MRT (+)* OP-Art: Quadrantektomie, Läsionektomie (+)*



Holmes e al. (1997)	44 Patienten mit bitemporalen, unabhängigen, interiktalen epileptiformen Mustern im EEG	temporale Lobektomie	postoperatives Outcome: anfallsfrei, > 75%, <75% Anfallsverringern	Konkordanz MRT und Operationsseite (+)** Fieberkrämpfe (+)* interkraniale ictale Aufnahmen lateralisiert in EEG zu OP-Seite (+)* Alter bei Epilepsieausbruch (/) Dauer Epilepsie (/) Geschlecht (/) Operationsseite (/) historische und klinische Befunde (/) neuropsychologische Defizite (/) Pathologie des resezierten Gewebes (/)
Holmes et al. (2000a)	23 Patienten mit TLE und normalem MRT	temporale Lobektomie	postoperatives Outcome: anfallsfrei, > 75%, <75% Anfallsverringern	Alter bei Epilepsieausbruch (/) Alter bei OP (/) Geschlecht (/) Dauer Epilepsie (/) Risikofaktoren (/) Epilepsie in Familie (/) physische Befunde (/) Seite OP (/) pathologische Befunde reseziertes Gewebe (/) EEG-Befunde*

Holmes et al. (2000b)	126 Patienten mit extratemporalen fokalen Anfällen	Epilepsiechirurgie	postoperatives Outcome: anfallsfrei, > 75%, <75% Anfallsverringern	unifokale interiktale epileptiforme Muster im EEG (+)**
Hong et al. (2002)	41 Patienten mit nicht-läsioneller neokortikaler Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Gutes Outcome: anfallsfrei oder Anfallsreduktion > 90%	iktales Kopfhaut-EEG (+): höchste Sensitivität bei Lokalisierung des epileptogenen Fokus weitere Methoden: FDG-PET, SPECT
Hussain et al. (2017)	60 Kinder mit läsioneller Epilepsie, invasivem ECoG	Resektion	postoperatives Outcome: anfallsfrei, > 75%, <75% Anfallsverringern	„fast ripple“ im ECoG (-)
Hwang et al. (2018)	58 Patienten mit extratemporaler Epilepsie	Resektion	Engel Class	komplette Resektion (+)** histologische Diagnose (/) Klarheit der Läsion im MRT (/)
Ibrahim et al. (2012)	11 Patienten mit isolierter OLE, 30 Patienten mit erweiterter OLE	Resektion		MEG Dipole im Okzipitallappen kontralateral zur Resektion (-)
Jack et al. (1992)	50 Patienten	ATL	zufriedenstellend vs. nicht zufriedenstellend	Ausmaß der operierten hippocampalen Struktur (+)*
Jain et al. (2018)	Metaanalyse	ATL, SAH, Medikamentöse Behandlung	Anfallsfreiheit bei Follow-Up nach ≥ 12 Monaten	OP-Art: SAH vs. ATL (/) Überlegenheit OP gegenüber Medikation**
Jayalakshmi et al. (2016)	288 Patienten mit pharmakoresistenter TLE	Epilepsiechirurgie	Engel Class	Dauer der Epilepsie >10 Jahre (-)** Alter bei Epilepsieausbruch (-)* akute postoperative Anfälle (-)** isolierte fokale kortikale Dysplasie (-)*

Jehi et al. (2009)	57 Patienten mit Epilepsie im posterioren Kortex	Resektion (parietal, okzipital, parietookzipital)	Engel Class I	<p>parietale Resektionen (-)</p> <p>andere Ätiologie als Tumor/Dysplasie (-)</p> <p>Resektion limitiert als Läsionektomie (-)</p> <p>ipsilaterale temporale Spikes im präoperativen Kopfhaut-EEG (-)**</p>
Jennum et al. (1993)	64 Patienten mit fokaler Epilepsie	Resektion	Gutes Outcome: anfallsfrei von komplex fokalen und sekundär generalisierten Anfällen	<p>keine Spikes nach der Resektion im operativem ECoG (+)</p> <p>komplette Resektion der interiktalen und iktalen Herde (+)</p> <p>Geschlecht (/)</p> <p>Alter (/)</p> <p>Dauer Epilepsie vor OP (/)</p> <p>Ausmaß Temporallappenresektion (/)</p> <p>strukturelle Auffälligkeiten im MRT (/)</p>
Jeong et al. (1999)	93 Patienten mit TLE	Lobektomie	anfallsfrei (Ausnahme Auren) vs. nicht-anfallsfrei im zweiten Jahr nach OP	<p>Alter bei OP (-)**</p> <p>Dauer Epilepsie (-)*</p> <p>ipsilaterale MTS im MRT (-)*</p>
Jiménez-Jiménez et al. (2016)	63 Patienten mit intrakraniellen Elektroden	Epilepsiechirurgie	Engel Class	<p>elektrodekrementelles Ereignis als zweites iktales Muster (+)**</p> <p>schnelle Aktivität (-)*</p> <p>Fokalität und Latenzität zweiter iktaler Muster*</p>

Jobst et al. (2010)	14 Patienten mit OLE	Epilepsiechirurgie (12 Patienten)	Engel Class I	Intrakranielles EEG auf allen drei okzipitalen Oberflächen (+) Visuelle Auren (/) MRT-Läsion (/)
Josephson et al. (2013)	1203 Patienten mit TLE (Meta-Analyse)	ATL, SAH	Engel Class I	OP-Art: ATL vs. SAH (+)**
Kilpatrick et al. (1997)	75 Patienten mit TLE	Epilepsiechirurgie		Erfolg nicht-invasiver Methoden bei Selektion für OP
Kim et al. (2005)	88 Patienten mit Absetzen der Antikonvulsiva nach mind. 1 Jahr Anfallsfreiheit ohne Auren	Temporale Lobektomie	Anfallsfreiheit nach Reduktion oder Absetzen der Antikonvulsiva	Jüngeres Alter bei OP (+) Kürzere Epilepsiedauer (+) Frühere Anfallsfreiheit nach OP (+) Direkter Erfolg des Absetzens (+) Frühzeitiges Absetzen (/) Geschlecht (/) Alter bei Ausbruch (/) Anfallsfrequenz (/) Sekundäre GTKAs (/) Risikofaktoren, z.B. Fieberkrämpfe (/) Anzahl präoperativer Antikonvulsiva (/) Seite der Operation (/) Art der Läsion (/) ETPs im präoperativen EEG (/) ETPs im postoperativen EEG (/)

Kinsella et al. (2012)	159 Patienten	ATL		postoperative Auren (/)
Kivelev et al. (2012)	16 Patienten mit okzipitalem Kavernom	Epilepsiechirurgie		Entfernung des okzipitalen Kavernoms vs. andere supratentorielle Areale (-) Visuelles Outcome
Kogias et al. (2017)	26 Patienten mit fokaler Epilepsie, 3T-MRT negativ, invasivem Video-EEG-Monitoring	Resektion	Engel Class I-II	<u>bei temporaler Resektion:</u> Dauer der Epilepsie (-) kongruenter unilateraler FDG-PET Hyperbolismus (+)
Krucoff et al. (2017)	Meta-Analyse 782 Patienten	Wiederholte Resektionen	Engel Class I	Kongruente elektrophysiologische Daten (+) Läsionelle Epilepsie Epilepsiechirurgische Limitationen vs. OP-Misserfolg aufgrund krankheitsbezogener Faktoren (+) Invasives Monitoring (-) Temporallappenresektion (/) Abnormales MRT (/)
Kuzniecky et al. (1993)	34 Patienten mit TLE	Epilepsiechirurgie		eingegrenzte fremde Gewebeläsion (+) hippokampale Atrophie (+) Fieberkrämpfe (+)
Kuzniecky et al. (1996)	47 Patienten mit MTS-TLE	Epilepsiechirurgie		Muster mesialer temporaler Atrophie (/)
Kuzniecky et al. (1997)	10 Patienten mit symptomatischer OLE	Epilepsiechirurgie		Kortikale Resektion (+)

Lachhwani et al. (2008)	97 Kinder: anfallsfreie oder seltene nicht behindernde Anfälle	Epilepsiechirurgie	Wiederkehren der Anfälle nach Absetzen der Antikonvulsiva	Längere Zeit bis zum Absetzen (/)
Lamberink et al. (2018)	766 Kinder Systematisches Literature Review zur Identifikation von signifikanten Prädiktoren für Prognosemodell	Epilepsiechirurgie	Anfallsfreiheit (+) vs. Wiederkehren von Anfällen (-) nach Absetzen der Antikonvulsiva	Multifokale Auffälligkeiten im MRT (-) ETPs im postoperativen EEG (-) Höheres Alter bei Absetzen (-) Inkomplette Resektion der Läsion (-) Geringere Zeit bis zum Absetzen der Antikonvulsiva (-) Geringere Anzahl direkt vor OP eingenommener Antikonvulsiva (+) Komplette Resektion (+) Anfallsfrequenz vor OP (+)
Lee et al. (2005)	26 Patienten mit OLE	Epilepsiechirurgie		Konkordanz von $\geq 3$ Diagnosetools (+)* Lateralisierende klinische Anfallsmanifestation (/) Diagnostische Richtigkeit von MRT, FDG-PET, SPECT und EEG (/)
Li et al. (1997)	64 Patienten mit läsioneller Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Engel Class I und II	Ausmaß der Resektion (+)**
Li et al. (1999)	38 Patienten mit dualer Pathologie (extrahippokampale Läsion und hippocampale Atrophie)	Läsionektomie (Entfernung der extrahippokampalen Läsion), mesial temporale Resektion (Entfernung des atrophischen Hippokampus) und Kombination	Engel Class I und II	OP-Art**: Kombination (+)

Liava et al. (2012)	53 Kinder mit extratemporaler Epilepsie, Ausbruch <12 Jahre, pharmakoresistente Anfälle	individuell zugeschnittene OP	Engel Klassifikation	kürzere Dauer der Epilepsie vor OP (+) MRT-Features (+) nicht-invasive prächirurgische Diagnostik (+) Lokalisierung interiktaler und iktaler Muster und hohe iktale Aktivität im Kopfhaut EEG (+) lokalisierte interiktale schnelle Rhythmen (+) Abwesenheit ursprünglich diffuser iktaler Modifikation während Stereoelektroencephalografie (+) komplette Resektion der epileptogenen Zone (+) FCD Typ II (+) keine akuten postoperativen Anfälle (+)
Liava et al. (2014)	62 Kinder mit pharmakoresistenter Epilepsie im posterioren Kortex	Epilepsiechirurgie im Alter von < 16 Jahren	Engel Klassifikation	Höheres Alter bei Ausbruch der Epilepsie (+) Vorliegen limitiertes epileptogenes Areal (+) Komplette Resektion der epileptogenen Zone (+)
Liu et al. (2018)	303 Patienten	Epilepsiechirurgie	Anfallsremission innerhalb von 12 Monaten, 12-36 Monaten oder später als 36 Monate nach der Operation	Dauer Epilepsie (-)* Anfallstyp (-)** MRT-Befunde (-)** intrakranielle EEG-Aufnahmen (-) Seite der epileptogenen Zone (-)* OP-Art (-)* Geschlecht (-)

Lorenzo et al. (1995)	48 Patienten mit fokaler Frontallappen-epilepsie		Engel Class I-IV	unilaterale frontale MRT-Läsion (+) normales MRT (-) keine pathologischen Auffälligkeiten (-) multilobares MRT (-)
Losurdo et al. (2014)	95 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie und nächtlichen Anfällen	Epilepsiechirurgie	Engel Class I	keine Stereo-EEG Untersuchung (+) positives MRT* komplette Resektion der epileptogenen Zone (+) FCD Typ II und Ib (+) FCD Typ I (-)
Lowe et al. (2010)	76 Patienten mit nicht-läsioneller TLE	Epilepsiechirurgie	Engel I und II	Länge der Epilepsie vor OP (/)
Malla et al. (1998)	160 Patienten mit nicht-läsioneller TLE	ATL		akute postoperative Anfälle (-)* akute postoperative Anfälle ähnlich zu präoperativen Anfällen (-)* Zeitpunkt akut postoperativer Anfälle (/)
Mathern et al. (1999)	Kinder mit symptomatischer Epilepsie vs. 31 ältere Patienten mit TLE	Epilepsiechirurgie		Alter (/)
Menon et al. (2012)	106 Patienten mit pharmakoresistenter Frontal-, Partial- und Okzipitallappenepilepsie,	Resektion	Wiederkehren von Anfällen nach Absetzen der Antikonvulsiva	Längere Dauer der Epilepsie vor OP (+) auffälliges postoperatives EEG (+) frühzeitige postoperative Anfälle (+) Läsion: fokale Gliose oder Dysplasie (+)



Morace et al. (2019)	44 Patienten mit Frontallappenepilepsie	Resektion	Engel Class I	fokaler ichtaler Anfallsursprung im Kopfhaut-EEG (+)*
Morris et al. (1998)	38 Patienten mit Epilepsie und Gangliogliom	temporale und extratemporale Resektionen, Tumorsektionen	Engel Class I	geringes Alter bei OP (+)** kurze Epilepsiedauer (+)** keine generalisierten Anfälle (+)** keine epileptiformen Entladungen im postoperativen EEG (+)**
Ngo et al. (2017)	47 Patienten mit präoperativem Kopfhaut-Video-EEG-Monitoring	ATL	Engel Class I	Spike-Frequenz (/) >20 komplexe fokale Anfälle/ Monat (-) generalisierte tonisch-klonische Anfälle innerhalb eines Jahres nach OP (-)
O'Brien et al. (1996)	46 Patienten mit MTS-TLE und TLE mit neokortikaler Läsion			MTS (+)
O'Brien et al. (2000)	36 Patienten mit extratemporaler Epilepsie	Resektion		Ausmaß der Resektion (+)*
O'Dwyer et al. (2019)	34 Patienten > 50 Jahre	Epilepsiechirurgie	Engel Class	läsionelle Pathologie in Neurobildgebung (+)* extratemporaler epileptogener Fokus (-) bitemporale interiktale epileptiforme Aktivität (-)**
Panigrahi et al. (2015)	47 Patienten mit läsioneller TLE	Epilepsiechirurgie	Engel Class	höheres Alter bei OP (-)* schlechtes Abschneiden bei IQ-Test vor OP (-)~
Paolicchi et al. (2000)	75 Kinder < 12 Jahre mit fokaler Epilepsie	fokale Resektionen	Engel Class I und II	komplette Resektion (+)** läsioneller Status (/) Seite der Resektion (/) Pathologische Befunde (/)

Pinheiro-Martins et al. (2012)	70 Patienten mit Frontallappenepilepsie	Epilepsiechirurgie	Engel Klassifikation	Dauer Epilepsie (-)** iktaler EEG Rhythmus-Muster (-)* normales MRT (-)* MRT mit Läsion im eloquenten Kortex (-)*
Prevedello et al. (2000)	84 Patienten mit MTS	ATL	Engel Class I	geringere Epilepsiedauer (+)* geringeres Alter bei OP (+)* Geschlecht (/) OP-Seite (/) Alter bei Ausbruch der Epilepsie (/) Zeitpunkt Follow-Up Untersuchung (/) Anfallstyp (/)
Radhakrishnan et al. (1998)	175 Patienten	ATL	Anfallfrei, nicht behindernde Anfälle, Anfallskontrolle	unilaterale hippocampale Atrophie im MRT (+)* ETPs konkordant mit iktalem Ursprung (+)* keine ETPs nach 3 Monaten (+) komplette Anfallskontrolle* keine beeinträchtigenden Anfälle bei Anfallsrezidiven (+)

Radhakrishnan et al. (2016a)	148 Patienten mit Malformationen der kortikalen Entwicklung	Epilepsiechirurgie (69 Patienten)		komplette Resektion (+)** kürzere Epilepsiedauer (+)* keine Spikes im EEG 1 Jahr nach OP (+)** <u>bei FCD:</u> kürzere Epilepsiedauer (+)* keine Spikes im EEG am 7. Tag (+)** und 1 Jahr nach OP (+)** keine sekundär generalisierten Anfälle (+)*
Radhakrishnan et al. (2016b)	105 Patienten mit langzeitepilepsieassoziierten Tumoren	Epilepsiechirurgie	Anfallsfrei und Remission in den letzten 2 Follow-Up Jahren als favorisiertes Outcome	sekundär generalisierte Anfälle (-)* temporale Lage des Tumors (-)** Spikes im EEG 3 Monate nach OP (-)* Dauer Epilepsie > 6,6 Jahre (-)
Radhakrishnan et al. (2018a)	143 Kinder mit pharmakoresistenter TLE	ATL	Engel Class Ia	Epilepsie/Anfälle in Familie (-) normale Neurobildgebung (-) Spikes im EEG 3 Monate nach OP (-) normale Histopathologie (-) Epilepsiedauer > 5 Jahre (-)
Radhakrishnan et al. (2018b)	456 Patienten mit pharmakoresistenter TLE	Epilepsiechirurgie		Vorliegen Aura (/) auditive Aura (-)** schwindelerregende Aura (-)*

Rathore et al. (2011)	310 Patienten mit mesialer TLE	Anteriore temporaleLOBektomie	Wiederkehren von Anfällen nach Absetzen der Antikonvulsiva	keine HS (+) ETPs im postoperativen EEG nach 1 Jahr (+) Alter bei OP $\geq$ 30 Jahre (-) Dauer der Epilepsie $\geq$ 20 Jahre (-) Unilaterale temporale ETPs im EEG (/) Alter bei Ausbruch (/) Jahre bis zum Absetzen (/) Fieberkrämpfe (/) sekundäre GTKAs (/) Läsion im MRT (/)
Ravat et al. (2016)	34 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie und Tumor im Temporallappen	ATL oder Läsionektomie	Engel Class I	nicht-komplette Resektion (-)** postoperative Abnormalitäten im EEG (-)
Roessler et al. (2018)	24 Patienten mit pharmakoresistenter FCD Typ II	Resektion	Engel Class I	FCD Typ IIb (+)* intraoperatives MRT (+)* komplette Resektion (+)**
Rossi et al. (1994)	138 Patienten	Resektion	komplett anfallsfrei, Anfallsreduktion, keine Verbesserung	Ausmaß Resektion der epileptogenen Zone und struktureller Läsion (+)** OP-Art (/)
Ryvlin/Rheims (2016)	Literaturbasiert	Temporallappenresektion	Engel Class	Normales MRT (-)

Salanova et al. (1992)	42 Patienten mit OLE	Epilepsiechirurgie		Keine epileptiformen Entladungen im postoperativen ECoG oder EEG (+) Läsion im Okzipitallappen (+)
Salanova et al. (1994)	89 Patienten mit TLE	Epilepsiechirurgie		Fieberkrämpfe (+) iktales SPECT (+) pathologische Befunde (+) mesiale temporale Strukturen im resezierten Gewebe (+)
Sarkis et al. (2012)	63 Patienten mit Epilepsie	Multilobare Epilepsiechirurgie	Engel Class I	Resektionstyp (-)* Präoperative Auren (-)* Inkomplette Resektion (-)* Postoperative Spikes (-)**
Schiller et al. (2000)	210 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Wiederkehren von Anfällen nach Reduktion oder Absetzen der Antikonvulsiva	Normales MRT vs. fokale Pathalogie (~) Intraoperatives ECoG (/) Ausmaß der Resektion (/) Postoperatives EEG (/) Dauer der Anfallsfreiheit nach OP (/)
Schmeiser et al. (2017)	426 Patienten mit mesialer TLE	Epilepsiechirurgie	Engel Class I	präoperativer bilateraler Anfallsursprung (-)
Schmidt et al. (2004)	Literature Review von 6 retrospektiven klinischen Studien	Epilepsiechirurgie am Temporallappen	Wiederkehren von Anfällen nach Absetzen der Antikonvulsiva	Dauer der postoperativen antikonvulsiven Therapie (/)

Shah et al. (2019)	27 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie, iEEG	Epilepsiechirurgie		Überlappen von resezierten mit hoch-synchronen Elektroden (+) höhere Konnektivität in resezierter Zone (+)
Shan et al. (2018)	Meta-Analyse 2641 Patienten mit supratentoriellen geringgradigen Gliomen	Resektion	Engel Klassifikation	Alter $\geq 45$ Jahre (+) Fokale (vs. generalisierte) Anfälle (-) Epilepsiedauer $\geq 1$ Jahr (-) Komplette Resektion (+)
Shi et al. (2018)	54 Patienten mit Epilepsie im posterioren Kortex	Kortektomie, Lobektomie, multilobare Resektion	ILAE 1	regionale ETPs im Kopfhaut-EEG (+)* regionaler Anfallsursprung EEG (+)* MRT-Läsion (+)** Anzahl Anfälle im Monitoring*
Sinclair et al. (2005)	15 Kinder zwischen 18 Monaten und 16 Jahren	Posteriore Resektion	Engel Class I und II	Läsion im MRT (+) Komplette Entfernung der Pathologie (+)
Smyth et al. (2007)	49 Kinder/junge Erwachsene mit invasivem Monitoring	ATL, SAH	Engel Class	mehrere Anfallstypen (-)* präoperativ moderate bis schwerwiegende Entwicklungsverzögerung (-)* Alter bei Ausbruch (/) Alter bei OP (/) Dauer der Anfallsfunktionsstörung (/) hohe präoperative Anfallsfrequenz (-)~ bilaterale/extratemporale Befunde im EEG (-)~ MRT-Befunde inkonsistent mit MTS (-)~

Sperling et al. (1992)	51 Patienten	ATL		Auswahl von Patienten zur ATL
Srikijvilaikul et al. (2011)	16 Patienten > 50 Jahre vs. 184 Patienten <50 Jahre mit unilateraler MTS	ATL		geringeres Alter bei OP (+)*
Swartz et al. (1992)	Patienten mit Anfällen im Temporallappen	Epilepsiechirurgie		fokaler/regionaler Anfallsursprung im EEG (+) Hyperbolismus außerhalb des Temporallappens im FDG-PET (-) auffälliges MRT (/) Pathologietyp (/)
Téllez-Zenteno et al. (2012)	Literaturbasiert			Alter bei OP > 30 Jahre (-) Auren (-) Frühzeitige Medikamentenreduktion (-) Anfallsrezidive vor Medikamentenreduktion (-) Normales MRT (-) Längere Epilepsiedauer (-) Keine MTS (-) ETPs im postoperativen EEG (-)
Thompson et al. (2015)	55 Patienten	Operation am Temporal-lappen		kognitives Outcome (/)

Tonini et al. (2004)	Meta-Analyse Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Engel Class I	Fieberkrämpfe (+) MTS (+) Tumore (+) abnormales MRT (+) Konkordanz EEG/MRT (+) extensive Resektion (+) intrakraniales Monitoring (-) postoperative ETPs (-) vaskuläre Läsionen (/) interiktale Spikes (/) Seite der Resektion (/) Infekt des zentralen Nervensystems (/)
Wang et al. (2016)	Meta-Analyse Patienten mit MRT-negativer TLE	Epilepsiechirurgie		kürzere Dauer der Epilepsie (+)* iktale/interiktale EEG-Anomalien präzise lokalisiert im ipsilateralen Temporallappen (+)* PET (/) positive/negative Pathologiebefunde (/)



Weinand et al. (1992)	89 Patienten mit komplexen fokalen Anfällen	ATL und iktales ECoG		unilateraler Ursprung (+) elektrische Muster beginnend als „fast spike trains“ (+) Abwesenheit von Frontallappen-Hintergrund-Desynchronisation (+) interhemisphärische Übertragungszeit von > 8s (+) Seite des Ausbruchs (/) Zeit von elektrischem bis zu klinischem iktalem Ausbruch (/) Fokalität des Ausbruchs (/) stereotypischer ECoG Beginn (/)
Weinand et al. (2001)	48 Patienten mit komplexen fokalen Anfällen	temporale Lobektomie		Anfallsursprung (unilateral vs. bilateral) Dauer von iktalen subduralen EEG Anfällen zu klinischem Anfallsbeginn
Williamson et al. (1992)	25 Patienten mit Anfällen im Okzipitallappen	Epilepsiechirurgie		Resektion der Läsion (+) irreführende Kopfhaut-EEG Befunde
Wyler et al. (1995)	70 Patienten	partielle vs. totale Hippokampektomie		komplette Hippokampektomie (+)
Wyllie et al. (1998)	62 Kinder vs. 74 Jugendliche	temporale, extratemporale und multilobare Resektion, Hemisphärektomie		temporale Resektion (+) Tumor vs. kortikale Dysplasie (+) Alter (/)

Xu et al. (2019)	82 Patienten mit Frontallappenepilepsie	Resektion	Engel Class I	fehlende MRT-Läsion im Frontallappen (-) generalisierte oder nicht-lokalisierte ictale Entladungen (-) Nutzung subduraler Gitter (-) akute postoperative Anfälle (-) frontale lokale Läsionen (+) iktale fokale Rhythmen (+)
Yang et al. (2015)	35 Patienten mit OLE	Okzipitale Resektion	Engel Class I	intrakranielles EEG, dass alle okzipitalen Flächen abdeckt (+) Auftreten postoperativer visueller Defizite
Yun et al. (2006)	193 Patienten mit neokortikaler Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Outcome: anfallsfrei/nicht-anfallsfrei	Fokale Läsion im MRT (+)* Lokalisierter ictaler Ursprung im EEG (+)* keine Frontallappenepilepsie (+)* Hypometabolismus im FDG-PET (+)* keine kortikale Dysplasie als Pathologie (+)*
Zentner et al. (1995)	178 Patienten mit TLE	Epilepsiechirurgie		fokale Läsionen und MTS (+)
Zentner et al. (1996)	60 Patienten mit extratemporaler Epilepsie	Epilepsiechirurgie		fokale Läsionen

Zhang et al. (2018)	205 Patienten mit nicht-neoplastischer pharmakoresistenter Epilepsie	Epilepsiechirurgie	Anfallsfreiheit (ILAE) nach Absetzen der Antikonvulsiva	Zeit bis zum Absetzen (/) temporale (vs. extratemporale) OP (+) sekundär generalisierte Anfälle präoperativ (-) Geschlecht (/) Alter bei Ausbruch (/) Alter bei OP (/) Dauer der Epilepsie vor OP (/) Seite der epileptogenen Zone (/) Risikofaktoren: z.B Fieberkrämpfe (/) MRT (/) Anzahl direkt nach OP eingenommener Medika- mente (/) Pathologischer Befund (/)
------------------------	---	--------------------	--	--

## **2. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg:

Aigner, Alter, Arndt, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Bein, Beutel, Bien, Bliemel, Cetin, Czubayko, Daut, Denkert, Denzer, Dietz, Dombrowski, Donner-Banzhoff, Eberhart, Engenhardt-Cabillic, Eggers, Eschbach, Feldmann, Feuser, Friederich, Frink, Fuchs-Winkelmann, Garten, Geks, Gress, Greulich, Grgic, Günther, Habermay, Hertl, Hofmann, Hoffmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kanngießer, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Kluge, Knake, Köhler, Kolb-Niemann, Kömhoff, Krause, Kruse, Leonhardt, Lill, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maurer, Menzler, Meyer, Moll, Moosdorf, Morin, Mueller, Müller, Mutters, Neff, Neubauer, Nenadic, Niemeyer, Niessing, Nimsky, Oberkircher, Opitz, Pagenstecher, Pedrosa, Pfützner, Portig, Rastan, Renz, Richter, Rolfes, Rosenow, Ruchholz, Rüscher, Sattler, Schäfer, Schaffer, Schu, Schulze, Schieffer, Schmid, Schmidt, Schneider, Schumacher, Seifart, Seitz, Sekundo, Sibai, Sommer, Steiniger, Swaid, Timmermann, Torossian, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Wallot, Weber, Wege-Rost, Weihe, Werner, Wiegandt, Wiesmann, Wulf, Zentgraf, Ziring

### **3. Danksagungen**

Zunächst möchte ich mich bei allen bedanken, die mich im Rahmen der Durchführung dieser Arbeit auf vielfältige Art und Weise unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Frau PD Dr. K. Menzler für die Einführung in wissenschaftliche Arbeitsweisen und die ausgezeichnete Betreuung.

Dank schulde ich Frau Dr. K. Krause für die Überlassung des Themas sowie alle konstruktiven Hinweise während der Studiendurchführung.

Frau B. Schumann danke ich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Datenerhebung.

Frau M. Eckl, Institut für Marketing und Handelsbetriebslehre, danke ich für ihre beratende Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Datensätze.

Mein Dank gilt allen in dem Epilepsiezentrum tätigen Ärzten und Ärztinnen für die geduldige Suche nach benötigten und archivierten Patientenakten und Monitoring-Berichten.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums.